

$J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 630 (M+H)⁺

【1239】実施例208

2- [カルボキシメチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチルスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例77と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.32-3.74 (14H, m), 4.38, 5.37 (1H, each d, $J=12.2, 12.4\text{ Hz}$), 4.54 (2H, s), 5.00, 5.83 (1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 12.51 (1H, s).

【1240】実施例209

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- [N-(メチルスルホニル) カルバモイル] メチル] -1- [(5-メチルスルホニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [カルボキシメチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチルスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (115mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶かし、カルボニルジイミダゾール (58mg) を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却し、メタンスルホンアミド (34mg)、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (55mg) を加え、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、水、0.2規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を分取用TLCで精製 (塩化メチレン:メタノール=9:1) した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をエーテルで洗浄し、無色固体として標題化合物 (62mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.50-3.56 (15H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 4.40, 5.40 (1H, each d, $J=15.4, 11.8\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 5.10, 5.98 (1H, each br s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 11.88 (1H, s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 602 (M+H)⁺.

【1241】実施例210

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

5- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (1.89g) のN, N-ジ

メチルホルムアミド (40ml) 溶液に1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (2.50g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (1.20g) 及び塩酸1- (ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (1.70g) を室温にて加えた。2日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200ml) 及び水 (1.0l) を加え分液後、水層を酢酸エチル (2x150ml) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1.0l) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル200g, 塩化メチレン:酢酸エチル=7:1→1:1) を用いて精製し、淡黄色泡状物質として1- [(5- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを得た。得られたボック体の塩化メチレン (15ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15ml) を室温にて加え、10分間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣に塩化メチレン (50ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (6x25ml) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100g, 塩化メチレン:メタノール=25:1→10:1) を用いて精製し、淡褐色固体として標題化合物 (754mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.67 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.18 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.31 (1H, s), 3.77 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 4.44 (2H, br s), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

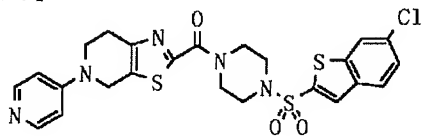
MS (FAB) m/z 483 (M+H)⁺.

【1242】実施例211

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [(5- (ピリジン-4-イル) -

451

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩
【1243】
【化93】



1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (200mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に、4-ブロモピリジン (87.0mg) 及びトリエチルアミン (150μl) を室温にて加え、120℃で12時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、塩化メチレン (20ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml)、及び水 (50ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (4 x 20ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20:1) を用いて精製後、さらに分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン: メタノール = 15:5:1) を用いて精製し、さらにこれを塩化メチレン、メタノール、1規定塩酸に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、標題化合物 (56.5mg) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.97 (2H, t, J=5.6Hz), 3.17 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.05 (2H, t, J=5.6Hz), 4.41 (2H, br s), 5.01 (2H, s), 7.31 (2H, br s), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.32 (1H, s), 13.70 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 560 (M+H)⁺.

【1244】実施例212

2- (メトキシカルボニルメチル) -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(5- (トリメチルシリルエチニル) インドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.26 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.53-2.68 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J=12.0, 2.7Hz), 2.77-2.83 (3H, m), 2.87 (2H, br s), 3.00 (1H, dd, J=15.5

452

8, 8.7Hz), 3.11-3.26 (1/2H, br), 3.39-3.54 (1/2H, br), 3.59-3.67 (5H, m), 3.72-3.96 (2H, m), 4.61 (1/2H, br d, J=13.2Hz), 5.22 (1/2H, br s), 5.71 (1/2H, br d, J=13.2Hz), 6.16 (1/2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.6Hz), 7.43 (1H, dd, J=8.6, 1.5Hz), 7.81 (1H, s), 9.35 (1H, br d, J=11.0Hz).

MS (FAB) m/z 614 (M+H)⁺.

【1245】実施例213

4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- (メトキシカルボニルメチル) -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例104と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 2.53-2.95 (7H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.04 (1H, s), 3.20 (1/2H, br t, J=11.6Hz), 3.46 (1/2H, br t, J=11.6Hz), 3.59-3.75 (5H, m), 3.75-3.97 (2H, m), 4.62 (1/2H, br d, J=12.8Hz), 5.22 (1/2H, br s), 5.73 (1/2H, br d, J=13.6Hz), 6.18 (1/2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.6, 1.2Hz), 7.85 (1H, s), 9.28 (1H, br d, J=13.2Hz).

MS (FAB) m/z 542 (M+H)⁺.

【1246】実施例214

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [2- [(モルホリン-4-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例182と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.10-2.40 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.30 (8H, m), 3.30-3.90 (9H, s), 4.30-4.90 (3H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 1.5Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, d, J=1.5Hz), 11.

453

4.2 (1H, br), 12.45 (1H, s).
MS (FAB) m/z 657 [(M+H)⁺, C¹³], 659 [(M+H)⁺, C¹³].

【1247】実施例215

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.25 (3H, m), 1.40-1.80 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.50-3.55 (6H, m), 3.67 (2H, s), 3.70-3.90 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.55-6.10 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=1.6 Hz), 9.03 (1H, br).

MS (FAB) m/z 580 [(M+H)⁺, C¹³], 582 [(M+H)⁺, C¹³].

【1248】実施例216

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[2-(モルホリン-4-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

参考例6と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.85-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.80 (14H, m), 4.25-5.55 (5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.45 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 621 [(M+H)⁺, C¹³], 623 [(M+H)⁺, C¹³].

【1249】実施例217

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[2-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例6と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.85-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.50-2.65 (1

454

H, m), 2.70-3.80 (17H, m), 4.30-5.55 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.49 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 579 [(M+H)⁺, C¹³], 581 [(M+H)⁺, C¹³].

【1250】実施例218

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例182と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.90-2.18 (2H, m), 2.20-2.90 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.12 (2H, br s), 3.21-3.82 (6H, m), 4.30-4.85 (2H, m), 5.31-5.43 (0.5H, m), 5.55-5.70 (0.5H, m), 7.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.7 Hz), 11.18 (1H, br s), 12.44 (1H, br s). MS (FAB) m/z 533 [(M+H)⁺, C¹³], 535 [(M+H)⁺, C¹³].

【1251】実施例219

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.73-3.32 (10H, m), 3.73 (1H, br s), 3.93 (4H, s), 3.95 (1H, br s), 6.97, 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.45-7.47 (1H, m), 7.76 (1H, s).

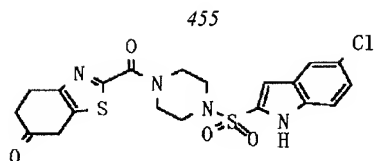
MS (FAB) m/z 523 [(M+H)⁺, C¹³], 525 [(M+H)⁺, C¹³].

【1252】実施例220

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1253】

【化94】



300mlのナスフラスコに1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(740mg)を加えメタノール(150ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸-水和物(100mg)を加え加熱還流した。16時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル75g, 酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付し、淡黄色アモルファス状固体として標題化合物(110mg)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ 2.76 (2H, t, J=6.8Hz), 3.18 (2H, t, J=6.8Hz), 3.19-3.22 (6H, m), 3.65 (2H, s), 3.89 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=2.0Hz).

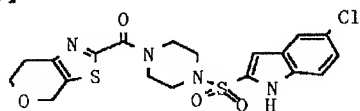
MS (FAB) m/z 479 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 481 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1254】実施例221

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6,7-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1255】

【化95】



実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 2.82 (2H, t, J=5.6Hz), 3.12 (4H, t, J=4.9Hz), 3.28-3.35 (2H, m), 3.73 (1H, br s), 3.93 (2H, t, J=5.6Hz), 4.39 (1H, br s), 4.79 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, s).

MS (FAB) m/z 467 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 469 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1256】実施例222

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒ

456

ドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(フェニルスルホニル)カルバモイル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 2.52-3.77 (12H, m), 3.88-4.20 (2H, m), 4.24-4.48 (1.5H, m), 4.52-4.75 (1H, m), 5.00 (0.5H, m), 5.23-5.32 (0.5H, m), 5.57 (0.25H, br s), 5.79 (0.25H, br s), 6.97 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.85 (2H, br s), 11.54-11.98 (1H, m), 12.20-12.50 (2H, m). MS (FAB) m/z 677 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 679 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1257】実施例223

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル-N-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]-4-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 3.12-4.53 (21H, m), 3.75-3.82 (0.5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 5.09 (0.5H, br s), 5.32-5.49 (0.5H, m), 5.85 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.75 (1H, s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 629 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 631 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1258】実施例224

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-メチルスルホニルヒドラジノ)カルボニルメチル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例62と同様の方法により標題化合物を合成した。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 3.10-4.60 (17H, m), 5.10-5.25 (1.5H, m), 5.40-5.55 (1H, m), 5.90 (0.5H, br s), 6.11-6.20 (0.5H, m), 6.74 (0.5H, br s), 7.81 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 8.27 (1H, d, J=8.6Hz), 8.5

457

6 (1H, s), 10.15-10.25 (1H, m), 11.08 (1H, s), 11.99 (1H, s), 13.22 (1H, s).

MS (FAB) m/z 630 [(M+H)⁺, C¹³], 632 [(M+H)⁺, C¹³].

【1259】実施例225

1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル] スルホニル] -4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩 (153mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.0ml) に、1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル] スルホニル] ピペラジン (255mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (11mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (148mg) を順次加え、室温で28時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタン、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて二層にし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=20:1) で精製後、エタノール (2ml)、1規定塩酸エタノール溶液 (1.5ml) を加えて濃縮、乾燥させ標題化合物 (168mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr) cm^{-1} 1622, 1429, 1365, 1279, 1157, 1055, 1005, 970, 939, 922.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.90 (3H, s), 3.03-4.00 (10H, br), 4.40 (3H, brs), 4.63-4.77 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, s), 11.48-11.65 (1H, brs).

MS (FAB) m/z 481 [(M+H)⁺, C¹³], 483 [(M+H)⁺, C¹³].

【1260】実施例226

1-[[6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル] カルボニル] -4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルピロロ [3, 4-d] ピリミジン (317mg) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に水 (1ml) 及び水酸化リチウム (30.0mg) を室温にて加え、10分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-[(5-クロロインドール-2-

458

イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (380mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (153mg) 及び1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (433mg) を室温にて加えた。3時間攪拌後、溶液を濃縮し反応混液に酢酸エチルおよび飽和食塩水を加え分液した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-塩化メチレン) を用いて精製した。ジエチルエーテルを加えて固化させ、無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (495mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.45 (9H, s), 2.94 (2H, brs), 3.12 (2H, brs), 3.30 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 4.55-4.58 (2H, m), 4.63-4.67 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, d, J=2.1Hz), 8.75 (1H×1/2, s), 8.78 (1H×1/2, s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 547 [(M+H)⁺, C¹³], 549 [(M+H)⁺, C¹³].

【1261】原料として用いた6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルピロロ [3, 4-d] ピリミジンは、以下の方法により合成した。

【1262】<1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリドン>塩化メチレン (200ml) に(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン (10.0g)、N-メチルホルホルン N-オキシド (12.5g) を溶解させ、モレキュラーシーブ (MS4A, 5.00g)、テトラプロピルアンモニウムパールテネート (0.94g) を氷冷下で加え、室温で30分攪拌した。反応液をセライトでろ過し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:1) により精製した。標題化合物 (8.65g) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 3.70-3.81 (4H, m).

【1263】<6-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 7-ジヒドロ-2-メチルチオピロロ [3, 4-d] ピリミジン>1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリドン (4.57g) を室温にてN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (30ml) を加え、140℃で1時間加熱した。反応混液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣にヘキサンを加えて析出した黄色粉末を濾取、乾燥した。このものをエタノール (100ml) に溶解させ、溶液に

459

室温にてメチルイソチオ尿素硫酸塩(9.24g)及びナトリウムエトキシド(4.52g)を加え、24時間加熱還流した。放冷後、反応混液に飽和食塩水及びジエチルエーテルを加え分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール-塩化メチレン)を用いて精製し、淡黄色粉末として標題化合物(1.10g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.57 (3H, m), 4.15-4.45 (4H, m), 8.39 (1H \times 1/2, s), 8.43 (1H \times 1/2, s).

MS (FAB) m/z 268 (M+H) $^+$.

【1264】<6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルスルホニルピロロ[3,4-d]ピリミジン>6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルチオピロロ[3,4-d]ピリミジン(1.08g)の塩化メチレン(20ml)溶液に、氷冷下メタクロロ過安息香酸(1.99g)を加えた。5時間攪拌後、反応混液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え、分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣にヘキサンを加えて、析出した無色粉末を濾取、乾燥し標題化合物(1.09g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 3.36 (3H, m), 4.77-4.90 (4H, m), 8.77 (1H \times 1/2, s), 8.81 (1H \times 1/2, s).

MS (FAB) m/z 300 (M+H) $^+$.

【1265】<6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン>6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メチルスルホニルピロロ[3,4-d]ピリミジン(1.05g)の塩化メチレン(30ml)溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム(1.04g)を加えた。室温で1時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウムを加えて分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:アセトン=20:1)を用いて精製し、無色粉末として標題化合物(776mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.52 (9H, s), 4.70-4.85 (4H, m), 8.68-8.77 (1H, m).

MS (FAB) m/z 247 (M+H) $^+$.

【1266】<6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルピロロ[3,4-d]ピリミジン>6-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,7-ジヒドロピロロ

460

[3,4-d]ピリミジン(776mg)のメタノール(10ml)溶液に、室温にて、濃塩酸(5ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣をメタノール(10ml)に溶解し、室温にてトリエチルアミン(2.20ml)及びジ-tert-ブチルジカーボナート(1.37g)を加えた。室温にて1時間攪拌後、減圧下濃縮し、塩化メチレンおよび飽和食塩水を加えて分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して残渣を得た。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール-塩化メチレン)を用いて精製し、無色粉末として標題化合物(317mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.75-4.85 (4H, m), 8.81 (1H \times 1/2, s), 8.85 (1H \times 1/2, s).

MS (FAB) m/z 280 (M+H) $^+$.

【1267】実施例227

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジントリフロロ酢酸塩

1-[[6-(tert-ブトキシカルボニル)-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(450mg)の塩化メチレン(10ml)懸濁液にトリフルオロ酢酸(10ml)を室温にて加えた。1時間攪拌後、水を加えて減圧下濃縮し、淡黄色粉末として標題化合物(488mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.95 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.31 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.78 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.55 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.85 (1H, s), 9.75 (2H, brs), 12.47 (1H, brs).

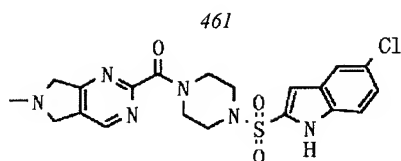
MS (FAB) m/z 447 [(M+H) $^+$, C 135], 449 [(M+H) $^+$, C 137].

【1268】実施例228

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,7-ジヒドロ-6-メチルピロロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

【1269】

【化96】



1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,7ジヒドロピロ[3,4-d]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(564 mg)に塩化メチレン(5 ml)、トリエチルアミン(139 ml)、酢酸(57.5 ml)、ホルマリン(64.5 ml)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(160 mg)を室温にて加えた。30分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン(10 ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液後、水層を塩化油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5%メタノール-塩化メチレン)を用いて精製し、1N-塩酸水溶液-塩化メチレン-メタノールに溶解後濃縮することにより、淡黄色固体として標題化合物(201 mg)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.96 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.13 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.25-3.45 (2H, m), 3.76 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.50-5.00 (4H, br), 7.03 (1H, d, $J=0.73\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.86 (1H, s), 12.15 (1H, br s), 12.47 (1H, br s).

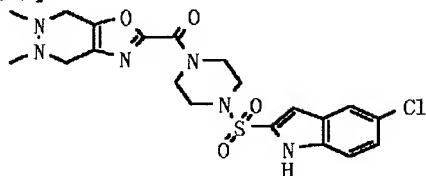
MS (FAB) m/z 461 [(M+H) $^+$, C 135], 463 [(M+H) $^+$, C 137].

【1270】実施例229

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

【1271】

【化97】



エチル 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキシレート(207 mg)をテトラヒドロフラン(15 ml)、水(1 ml)の混合溶媒に溶解させ、室温で水酸化リチウム(24.0 mg)を加えて15分間攪拌し

462

た。溶媒を減圧下留去し、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(275 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(124 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(352 mg)を加えN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加え分液操作をおこなったのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(4%メタノール-ジクロロメタン)により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1規定塩酸(エタノール性)に溶解させ濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物(312 mg)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.60-2.85 (6H, br), 3.11 (4H, br s), 3.75 (2H, br s), 4.10-4.45 (6H, br), 7.03 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 479 [(M+H) $^+$, C 135], 481 [(M+H)

【1272】原料として用いたエチル 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキシレートは以下の方法により合成した。

【1273】<エチル 4,5-ビス(ブロモメチル)オキサゾール-2-カルボキシレート>室温でエチル 4,5-ジメチルオキサゾール-2-カルボキシレート(2.65 g)、N-ブロモコハク酸イミド(5.58 g)および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(129 mg)を二塩化エチレン(250 ml)に溶解させ、1.5時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー(SI40D, ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物(1.84 g)を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.43 (2H, s), 4.49 (3H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s). MS (FAB) m/z 326 (M+H, Br 79 and Br 81) $^+$, 328 (M+H, Br 79 and Br 81) $^+$, 330 (M+H, Br 81 and Br 81) $^+$.

【1274】<エチル 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキシレート>室温で、エチル 4,5-ビス(ブロモメチル)オキサゾール-2-カルボキシレート(920 mg)および1,2-ジメチルヒドラジ

463

ン 二塩酸塩 (561mg) をエタノール (20ml) に懸濁させ、この反応液にトリエチルアミン (1.96ml) を一気に加えて室温で4時間攪拌した。塩化メチレンおよび飽和食塩水で分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール-塩化メチレン) で精製して標題化合物 (207mg, 淡黄色油状物質) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.44 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.75 (2H, br s), 3.92 (2H, br s), 4.47 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$).

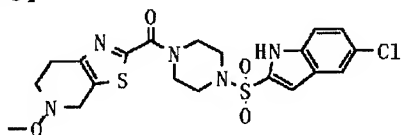
MS (FAB) m/z 226 ($M+H$) $^+$.

【1275】実施例230

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1276】

【化98】



アルゴン雰囲気下、5-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン (96mg) をジエチルエーテル (2ml) に溶解させ -78℃まで冷却し、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン溶液、1.54mol/l, 403 μ l) を滴下した。この反応液を氷冷下15分間攪拌し、再び -78℃まで冷却して炭酸ガスを1時間吹き込んだ後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し5-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩の粗精製物を得た。このものをジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (139mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (76.0mg) 及び1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (216mg) を加えた。室温で一晩攪拌後、溶液を濃縮し反応混液に塩化メチレンおよび飽和食塩水を加え分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) を用いて精製した。ジエチルエーテルを加えて固化させ、無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (49mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.85-3.10 (2H, br), 3.22 (4H, br s), 3.31 (2H, br s), 3.58 (3H, s), 3.89

464

(2H, br s), 4.00-4.40 (2H, br), 4.58 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67 (1H, s) 8.75 (1H, s).

MS (FAB) m/z 496 [$(M+H)^+$, C_{13}^{H}], 498 [$(M+H)^+$, C_{13}^{H}].

HRMS (FAB) m/z 496.0853 ($M+H$) $^+$ (計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$ 496.0880).

【1277】原料として用いた5-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジンは以下の方法により合成した。

【1278】<4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン>氷冷下、6-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン (6.00g) を塩化メチレン (25ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (25ml) を加えて室温まで昇温し、1時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し標題化合物 (3.23g, 無色油状物質) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.86-2.91 (2H, m), 3.20 (2H, s), 3.70 (1H, s), 4.08-4.10 (2H, m), 8.64 (1H, s).

MS (FAB) m/z 141 ($M+H$) $^+$.

【1279】<5-ベンゾイルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン>4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン (3.23g) および過酸化ベンゾイル (純度70%, 7.97g) を塩化メチレン (200ml) に溶解させ、5時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (2%メタノール-塩化メチレン) で精製して、標題化合物 (2.30g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.05-3.30 (2H, br), 3.40-3.90 (2H, br), 4.40-4.80 (2H, br), 7.42 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52-7.62 (1H, m), 7.95 (2H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 8.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z 261 ($M+H$) $^+$.

【1280】<5-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン>氷冷下、5-ベンゾイルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ[5,4-c]ピリジン (2.30g) をテトラヒドロフラン (50ml) およびメタノール (50ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.00ml) を加え10分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去

465

シリカゲルクロマトグラフィー（8%メタノール-塩化メチレン）で精製して、粗精製物の5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[5, 4-c]ピリジン（1.27g, 無色ガラス状固体）を得た。続いて、粗精製物の5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[5, 4-c]ピリジン（156mg）をテトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、-78℃まで冷却し、この溶液にボタジウムビス（トリメシルシリル）アミド（0.5規定トルエン溶液、2.00ml）およびヨードメタン（124μl）を順次加えて30分かけて室温まで昇温した。水および塩化メチレンを加えて分液し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（3%メタノール-塩化メチレン）で精製し、標題化合物（16mg, 無色油状物質）を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.95-3.20 (2H, br), 3.31 (2H, t, J=5.9Hz), 3.61 (3H, s), 4.00-4.50 (2H, br), 8.64 (1H, s).

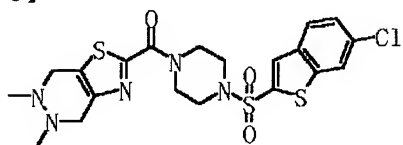
MS (FAB) m/z 171 (M+H)⁺.

【1281】実施例231

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

【1282】

【化99】



1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン（104mg）のジクロロメタン溶液（10ml）にトリフルオロ酢酸（5ml）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残留物を減圧下で乾燥した。得られたトリフルオロ酢酸塩をN, N-ジメチルホルムアミド溶液（25ml）とし、室温で1-ヒドロキシベンズトリアゾール（68mg）、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（125mg）、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩（143mg）、およびN-メチルモルホリン（51mg）を加え、室温で11時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水（30ml）、酢酸エチル（50ml）を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで4回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシ

466

リカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=100：3）に付し精製した。この精製物（139mg）に1規定塩酸-エタノール溶液（1ml）、蒸留水（1ml）を加え、減圧下で溶媒を留去し、終夜60℃の加熱下で減圧乾燥することにより、1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを褐色非晶質固体の塩酸塩として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.69 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.20 (4H, br), 3.80 (2H, br), 4.30 (2H, br), 4.43 (4H, br), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 512 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 514 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1283】原料として用いた5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩は以下の方法により合成した。

【1284】<4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール>4, 5-ジメチルチアゾール（20.0g）の1, 2-ジクロロエタン溶液（2.0l）に、室温でN-ブロモスクシンイミド（62.9g）、a, a'-アゾビス(イソブチロニトリル)（1.45g）を加え、100℃で2時間加熱還流した。溶媒を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ヘキサン=2：1～ジクロロメタン）に付することにより、4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール（22.5g）を褐色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

【1285】<5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン>4, 5-ビス(プロモメチル)チアゾール（22.5g）のジクロロメタン-エタノール混合溶液（500ml-300ml）に、室温で1, 2-ジメチルヒドラジン塩酸塩（11.6g）を加え、0℃に冷却した後、トリエチルアミン（48ml）を滴下し、室温で13時間攪拌した。反応が終了した後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=50：1～20：1）に付することにより、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン（4.2g）を褐色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br), 8.68 (1H, s).

【1286】<5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩>5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン (4.1 g) のテトラヒドロフラン溶液を-78℃に冷却後、n-ブチルリチウム (1.56 mol/l n-ヘキサン溶液、17.6 ml) を10分間かけて滴下した。-78℃で炭酸ガスを気体導入管で反応系中に吹き込みながら、4時間攪拌した。室温へと緩やかに2時間かけて昇温した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物に、ジエチルエーテルを加えて固化させ、これを濾取した。ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で終夜乾燥することにより、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (3.9 g) を褐色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.65 (2H, br), 3.86 (2H, br)。

【1287】実施例232

(+)-2-N-メチルカルバモイル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

(-)-2-N-メチルカルバモイル-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (1.02 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (100 ml) に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (250 mg)、1-(ジメチルアミノ) プロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (460 mg)、(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩 (520 mg)、およびN-メチルモルホリン (370 mg) を加え、室温で26時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水 (100 ml)、酢酸エチル (100 ml) を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=50:1) に付することにより標題化合物 (630 mg) を淡黄色非晶質固体として得た。

[α]_D²⁰=+109 (c=0.51, CH₂Cl₂)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.26 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.80-2.98 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.00-3.23 (3H, m), 3.57-3.80 (3H, m), 4.49-4.77 (1.5H, m), 5.19-5.28 (0.

5H, m), 5.55-5.68 (0.5H, m), 6.02-6.13 (0.5H, m), 6.45-6.63 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.34-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 10.66-10.84 (1H, m)。

MS (FAB) m/z 599 (M+H)⁺。

【1288】原料として用いた(-)-2-N-メチルカルバモイル-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1289】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-エトキシカルボニルピペラジン>

【1290】1-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルピペラジンL-(+)-酒石酸塩 (WO9827069) (2.16 g) のジクロロメタン溶液 (100 ml) に、トリエチルアミン (1.42 g) とジ-tert-ブチルジカーボネート (1.53 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=10:1) に付することにより、1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-エトキシカルボニルピペラジン (2.31 g) を無色の粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 1.48 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 2.69-2.97 (1H, m), 2.98-3.32 (2H, m), 3.70-4.08 (2H, m), 4.12-4.27 (2H, m), 4.44-4.75 (2H, m)。

【1291】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-N-メチルカルバモイルピペラジン>上記1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2-エトキシカルボニルピペラジン (2.31 g) の1, 4-ジオキサン溶液 (16 ml) に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.7 ml) を加え、室温で9時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml)、ジクロロメタン (50 ml) を加え分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。この未精製のカルボン酸をジクロロメタン溶液 (100 ml) とし、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.87 g)、1-(ジメチルアミノ) プロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.48 g)、メチルアミン 塩酸塩 (0.52 g)、およびN-メチルモルホリン (1.30 g) を加え、室温で26時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水 (80 ml) を加え分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄し

た。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）に付することにより、1, 4-ビス（tert-ブトキシカルボニル）-2-N-メチルカルバモイルピペラジン（1.13 g）を淡黄色非晶質固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.46 (9H, s), 1.48 (9H, s), 2.81 (1.5H, s), 2.82 (1.5H, s), 2.89-3.18 (3H, m), 3.78-3.96 (2H, m), 4.38-4.63 (2H, m), 5.96-6.13 (1H, br).

【1292】<(-)-2-N-メチルカルバモイル-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>上記1, 4-ビス（tert-ブトキシカルボニル）-2-N-メチルカルバモイルピペラジン（1.13 g）のジクロロメタン溶液（20 ml）に室温で、トリフルオロ酢酸（5 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、残滓に4規定塩酸1, 4-ジオキサン溶液（15 ml）を加え、同様に減圧下で溶媒を留去した。これを未精製のままジクロロメタン溶液（200 ml）とした後、（1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル）スルホニルクロリド（2.10 g）、およびトリエチルアミン（1.55 ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、蒸留水（100 ml）を加え、分液操作を行い有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）に付し、2-N-メチルカルバモイル-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン（1.05 g）を淡黄色非晶質固体として得た。

[α]_D²⁰＝-49 (c＝0.51, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃) 0.25 (9H, s), 2.79 (1.5H, s), 2.80 (1.5H, s), 2.88-2.97 (1H, m), 3.00-3.18 (3H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.86-3.93 (1H, m), 6.59-6.67 (1H, m), 7.40 (2H, t, J＝7.9 Hz), 7.16 (1H, s), 7.56 (1H, t, J＝7.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J＝1.8, 8.8 Hz), 7.66-7.69 (1H, m), 8.00 (2H, d, J＝7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J＝8.8 Hz).

MS (FAB) m/z 559 (M+H)⁺.

【1293】原料として用いた（5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル）カルボン酸 リチウム塩は以下の方法により合成した。

【1294】<5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン>5-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c]ピリジン（参考例36）（21.0 g）を無水テトラヒドロフラン（500 ml）に溶解し、氷冷下でリチウムアルミニウムヒトリドのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 200 ml）を加えて室温で2時間攪拌させた。反応液に水（7 ml）をゆっくり加え、反応を停止させたのち1 N 水酸化カリウム水溶液（7 ml）、無水硫酸マグネシウムを順次加えた。不溶物を濾去したのち、ろ液を減圧濃縮して得られた残さを減圧蒸留（1.5 mmHg, 沸点82-85℃）により精製し、標題化合物（6.10 g, 40%）を無色油状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t, J＝5.9 Hz), 2.98 (2H, t, J＝5.9 Hz), 3.70 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 8.63 (1H, s). MS (FAB) m/z 155 [(M+H)⁺].

【1295】<5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩>6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン（6.43 g）を無水テトラヒドロフラン（200 ml）に溶解し、外温-78℃にてn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液（1.47 M, 34.00 ml）を滴下してそのままの温度で40分間攪拌後、炭酸ガスを1時間吹き込んだ。室温まで昇温させ、反応液を減圧濃縮し標題化合物（9.42 g）を淡褐色泡状固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB) m/z 199 (M+H)⁺.

【1296】実施例233

(+)-2-N-メチルカルバモイル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(+)-2-N-メチルカルバモイル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン（600 mg）のテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液（15 ml-15 ml）に、室温で水酸化カリウム（140 mg）の粉末を加え、室温で12時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（30 m

1)を加えて反応を停止した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加えて溶液を中和した。これにジクロロメタン(100ml)を加え、分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:アセトン:メタノール=100:100:3)に付すことにより、標題化合物(480mg)を得た。

[a] $D=+122$ ($c=0.39$, CH_2Cl_2).
 ^1H NMR (CDCl_3) 2.51 (3H, s), 2.80-2.98 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.00-3.26 (3H, m), 3.02 (1H, s), 3.55-3.78 (3H, m), 4.46-4.78 (1.5H, m), 5.19-5.30 (0.5H, m), 5.56-5.69 (0.5H, m), 6.02-6.16 (0.5H, m), 6.44-6.64 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.36-7.53 (2H, m), 7.84 (1H, s), 10.67-10.88 (1H, m).

MS (FAB) m/z 527 ($M+H$)⁺.

【1297】実施例234

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-N-メチルカルバモイル-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

2-N-メチルカルバモイル-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン(1.13g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100ml)に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(350mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(596mg)、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩(682mg)、およびN-メチルモルホリン(524mg)を加え、室温で21時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水(100ml)、酢酸エチル(100ml)を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~50:1)に付すことにより、標題化合物(840mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.27 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.67-2.83 (2H, m), 2.86 (3H, br), 3.12-3.24 (0.5H, m), 3.48-3.59

(0.5H, m), 3.72-3.91 (3H, m), 4.03 (2H, br), 4.45-4.51 (1H, m), 4.62-4.70 (0.5H, m), 5.21-5.30 (0.5H, m), 5.65-5.76 (0.5H, m), 6.10-6.18 (0.5H, m), 6.30-6.47 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.75-7.82 (2H, m), 7.95 (1H, s).

MS (FAB) m/z 631 ($M+H$)⁺.

10 【1298】原料として用いた2-N-メチルカルバモイル-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ

[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1299】<1,4-ジベンジル-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン>1,4-ジベンジル-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン(6g)をエタノール(100ml)に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(18ml)を加えて加熱還流した。反応を追跡しつつ1規定水酸化ナトリウム水溶液を追加(計28ml)を使用し、延べ2時間30分加熱還流した。ここに当量の1規定塩酸水溶液を加え中和し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジクロロメタン(100ml)を加え、不溶物をろ去した後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(4.41g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(2.39g)、メチルアミン 塩酸塩(1.79g)、トリエチルアミン(7.4ml)を加え、室温で一晩攪拌した。有機層を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)で精製し、標題化合物(3.88g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.24-2.37 (3H, m), 2.59-2.62 (1H, m), 2.73-2.77 (1H, m), 2.83, 2.84 (3H, each m), 2.89-2.92 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.39 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.48 (2H, s), 3.75 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 7.23-7.34 (11H, m).

40 【1300】<2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 2酢酸塩>1,4-ジベンジル-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン(22.8g)を酢酸(200ml)に加え、10%のパラジウム-炭素(2.3g, 水分50%)を加えた。反応容器内を水素で置換し室温で一晩攪拌した後、触媒をろ去した。溶媒を減圧下で留去し、淡黄色の固体として標題化合物の2酢酸塩(17.95g)を得た。

【1301】<2-N-メチルカルバモイル-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン>2-N-メチル

473

カルバモイルピペラジン 酢酸塩 (1.19 g) のジクロロメタン溶液 (100 ml) に室温で、(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニルクロリド (1.51 g)、およびトリエチルアミン (1.95 ml) を加え、室温で4時間半攪拌した。反応終了後、蒸留水 (60 ml) を加え、分液操作を行い有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) に付し、標題化合物 (1.16 g) を淡黄色非晶質固体として得た。

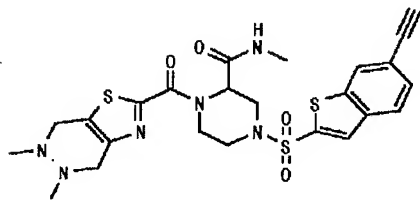
¹H NMR (CDCl₃) 0.28 (9H, s), 2.57-2.68 (2H, m), 2.79 (1.5H, s), 2.80 (1.5H, s), 2.93-3.01 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 6.50-6.63 (1H, br), 7.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (1H, s). MS (FAB) m/z 463 (M+H)⁺.

【1302】実施例235

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-N-メチルカルバモイルピペラジン

【1303】

【化100】



1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-N-メチルカルバモイル-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (815 mg) を実施例233と同様の方法で処理し、標題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.40 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.67-2.83 (2H, m), 2.86 (3H, br), 3.12-3.24 (0.5H, m), 3.21 (1H, s), 3.45-3.58 (0.5H, m), 3.72-3.89 (3H, m), 4.03 (2H, br), 4.45-4.51 (1H, m), 4.62-4.70 (0.5H, m), 5.21

474

-5.30 (0.5H, m), 5.67-5.76 (0.5H, m), 6.08-6.17 (0.5H, m), 6.28-6.45 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.96 (1H, s).

MS (FAB) m/z 559 (M+H)⁺.

【1304】実施例236

4-[(5-クロロインドル-2-イル) スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-エチルピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロインドル-2-イル) スルホニル]-3-エチルピペラジン (262 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (25 ml) に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (108 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (199 mg)、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (228 mg)、およびN-メチルモルホリン (81 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水 (30 ml)、酢酸エチル (50 ml) を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン:メタノール=10:1) にて精製した。この精製物 (114 mg) に1規定塩酸水溶液 (0.5 ml)、ジクロロメタン-エタノール混合溶液 (5 ml-5 ml) を加え、減圧下で溶媒を留去し、終夜60℃の加熱下で減圧乾燥することにより、標題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.84 (3H, br), 2.69 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.07-3.35 (2H, m), 3.60-3.82 (6H, m), 4.18-4.65 (4H, m), 5.15-5.42 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS (FAB) m/z 523 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 525 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1305】実施例237

(-) 2-N-メチルカルバモイル-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

(+) 2-N-メチルカルバモイル-4-[(1-フ

475

エニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を実施例232と同様に処理し、標題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

[a]_D²⁰ = -9.1 (c=0.51, CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃) 0.26 (9H, s), 2.52 (3H, s), 2.70-2.95 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.02-3.28 (3H, m), 3.60-3.78 (3H, m), 4.48-4.77 (1.5H, m), 5.17-5.27 (0.5H, m), 5.54-5.69 (0.5H, m), 6.00-6.10 (0.5H, m), 6.40-6.57 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.34-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 10.64-10.78 (1H, m).

MS (FAB) m/z 599 (M+H)⁺.

【1306】原料である (+)-2-N-メチルカルバモイル-4- [(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは、実施例232で示した (-)-2-N-メチルカルバモイル-4- [(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンと同様の方法により 1-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルピペラジンD-(-)-酒石酸塩より合成した。

【1307】実施例238

(-)-2-N-メチルカルバモイル-1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4- [(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(-)-2-N-メチルカルバモイル-1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4- [(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを実施例233と同様に処理し標題化合物を無色非晶質固体とした。

[a]_D²⁰ = -13.3 (c=0.38, CH₂Cl₂), -4.6 (c=0.53, EtOH).

¹H NMR (CDCl₃) 2.51 (3H, s), 2.80-2.98 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.00-3.27 (3H, m), 3.02 (1H, s), 3.58-3.79 (3H, m), 4.42-4.77 (1.5H, m), 5.19-5.30 (0.5H, m), 5.58-5.69 (0.5H, m), 5.99-6.11 (0.5H, m), 6.46-6.59 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.37-7.54 (2H, m), 7.85 (1H, s), 10.

476

68-10.86 (1H, m).

MS (ESI) m/z 527 (M+H)⁺.

【1308】実施例239

1- [(6-クロロベンゾ [b]チエン-2-イル)スルホニル]-2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチル-4- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-tert-ブトキシカルボニル-4- [(6-クロロベンゾ [b]チエン-2-イル)スルホニル]-2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン (200mg)のエタノール溶液 (10ml)に、飽和塩酸エタノール溶液 (5ml)を加え、室温で2時間半攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、減圧乾燥させた。これをN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (40ml)とした後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54mg)、1- (ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミド (100mg)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (110mg)、およびN-メチルモルホリン (120mg)を加え、室温で21時間半攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水 (30ml)、酢酸エチル (50ml)を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィ (シリカゲル、ジクロロメタン:メタノール=10:1)に付し、精製した。この精製物 (0.11mmol)に1規定塩酸-エタノール溶液 (2ml)、ジクロロメタン (5ml)を加え、減圧下で溶媒を留去し、終夜60℃の加熱下で減圧乾燥することにより、標題化合物を灰白色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.49 (3H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 2.71-2.83 (3H, m), 2.85-2.98 (3H, m), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.07-3.30 (1H, m), 3.46-3.74 (2.5H, m), 3.83-4.09 (1.5H, m), 4.60-4.69 (0.5H, m), 5.26-5.33 (0.5H, m), 5.67-5.76 (0.5H, m), 6.06-6.14 (0.5H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.8, 8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

MS (FAB) m/z 582 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 584 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1309】原料として用いた 1-tert-ブトキシカルボニル-4- [(6-クロロベンゾ [b]チエン-2-イル)スルホニル]-2- (N, N-ジメチルカル

バモイル) メチルピペラジンは以下の方法により合成した。

【1310】<2-メトキシカルボニルメチルピペラジン 塩酸塩>1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン (15.0g) のエタノール溶液 (350ml) に室温で、濃塩酸水溶液 (10ml)、および水酸化パラジウム (1.00g) を加え、水素雰囲気下で5時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾過して除き、濾液を減圧下で濃縮することにより、標題化合物 (10.24g) を褐色非晶質固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.79-2.97 (2H, m), 3.13-3.36 (4H, m), 3.38-3.55 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.80-3.93 (1H, m), 9.60-9.89 (2H, br).

【1311】<1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン>2-メトキシカルボニルメチルピペラジン 塩酸塩 (6.87g) のジクロロメタン溶液 (300ml) に室温で、(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニルクロリド (9.54g)、およびトリエチルアミン (16.6ml) を加え、室温で3時間半攪拌した。反応終了後、蒸留水 (200ml) を加え、分液操作を行い有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=50:1) に付し、標題化合物 (3.49g) を淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) 2.28-2.48 (3H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.85-3.08 (2H, m), 3.14-3.27 (1H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.69 (3H, s), 7.43 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 389 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 391 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1312】<1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン>1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン (3.46g) のジクロロメタン溶液 (100ml) に、室温でジ-tert-ブチルジカーボネート (2.33g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、蒸留水 (100ml) を加え分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧

下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1~50:1) に付することにより、標題化合物 (3.44g) を淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl₃) 1.41 (4.5H, s), 1.57 (4.5H, s), 2.42-2.54 (1H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.06-3.22 (1H, br), 3.69 (3H, s), 3.72-3.83 (2H, m), 3.94-4.10 (1H, br), 4.60-4.76 (1H, br), 7.44 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z 489 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 491 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1313】<[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル) 酢酸>1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン (3.07g) の1, 4-ジオキサン溶液 (200ml) に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.4ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧下で留去した。この残滓に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml)、ジクロロメタン (100ml) を加え分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮し、これにジエチルエーテルをくわえて固化させた。この固体を濾取して減圧下で乾燥することにより、標題化合物 (2.54g) を無色非晶質固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.34 (9H, s), 2.45-2.55 (1H, m), 2.57-2.69 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 3.73-3.84 (2H, m), 3.95-4.16 (1H, m), 4.59-4.77 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z 475 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 477 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1314】<1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(N, N-ジメチルカルバモイル) メチルピペラジン>[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル) 酢酸 (685mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (35ml) に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (195m

g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(331mg)、ジメチルアミン 塩酸塩(176mg)、およびN-メチルモルホリン(365mg)を加え、室温で23時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水(30ml)、酢酸エチル(50ml)を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1)に付することにより、標題化合物(590mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (4.5H, s), 1.57 (4.5H, s), 2.45-2.64 (3H, m), 2.95 (3H, br), 2.97-3.21 (3H, m), 3.03 (3H, s), 3.74-3.88 (1H, m), 3.94-4.17 (1H, m), 4.75-4.81 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86 (1H, d, J=2.0Hz).

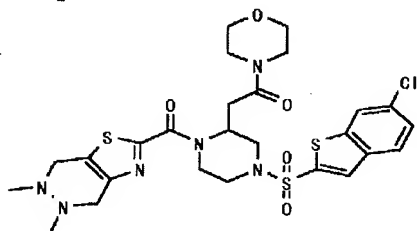
MS (FAB) m/z 502 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 504 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1315】実施例240

4-[1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチルモルホリン 塩酸塩

【1316】

【化101】



4-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]アセチルモルホリンを実施例240と同様に処理し、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合させることにより、4-[1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イ

ル]アセチルモルホリンの塩酸塩を無色非晶質固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.49 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.53-2.81 (4H, m), 2.89-3.17 (2H, m), 3.22-3.83 (12H, m), 4.15-4.43 (1.5H, m), 5.03-5.10 (0.5H, m), 5.28-5.38 (0.5H, m), 5.72-5.84 (0.5H, m), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z 544 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 546 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1317】原料として用いた4-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]アセチルモルホリンは以下の方法で合成した。

【1318】<4-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]アセチルモルホリン>[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]酢酸およびモルホリン(145mg)を原料とし、実施例239の1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジンの合成と同様の方法で標題化合物(500mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (4.5H, s), 1.57 (4.5H, s), 2.44-2.64 (3H, m), 2.91-3.18 (2H, m), 3.43-3.86 (10H, m), 3.95-4.17 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.7, 8.5Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=1.7Hz).

MS (FAB) m/z 544 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 546 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

40 【1319】実施例241

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン 塩酸塩
実施例239の方法と同様の方法により、1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジンおよび5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ

481

[4, 5-d] ピリダジン-カルボン酸 リチウム塩より、1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-(N, N-ジメチルカルバモイル) メチルピペラジンの塩酸塩を無色非晶質固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.52-3.12 (4 H, m), 2.72 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.15-3.47 (1H, m), 3.48-4.00 (3H, m), 4.05-4.60 (3.5H, m), 4.90-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.38 (0.5H, m), 5.73-5.85 (0.5H, m), 7.57 (1H, d, J=8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.0Hz), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (ESI) m/z 597 [(M+H)⁺, C¹³], 599 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1320】実施例242

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-N-メチルカルバモイルメチルピペラジン実施例239と同様の方法により1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-N-メチルカルバモイルメチルピペラジンおよび5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩より、1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-N-メチルカルバモイルメチルピペラジンを灰白色の非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.40 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.55-2.77 (3H, m), 2.81 (1.5H, s), 2.82 (1.5H, s), 2.87-3.00 (1H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.78-4.09 (6H, m), 4.57-4.68 (0.5H, m), 5.16-5.30 (0.5H, m), 5.64-5.78 (0.5H, m), 5.89 (1H, br), 6.03-6.19 (0.5H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz).

MS (ESI) m/z 583 [(M+H)⁺, C¹³], 585 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

482

【1321】原料として用いた1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-N-メチルカルバモイルメチルピペラジンは以下の方法で合成した。

【1322】<1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-N-メチルカルバモイルメチルピペラジン>実施例239の1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(N, N-ジメチルカルバモイル) メチルピペラジンの合成と同様の方法で[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸より、標題化合物(700mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (4.5H, s), 1.57 (4.5H, s), 2.29-2.63 (2H, m), 2.67-2.92 (2H, m), 2.81-2.96 (3H, m), 3.04-3.19 (1H, m), 3.66-3.86 (2H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 5.64-5.87 (1H, br), 7.43-7.50 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 488 [(M+H)⁺, C¹³], 490 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1323】実施例243

2-(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (光学活性体) (2-N, N-ジメチルカルバモイル) メチル-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (光学活性体) (235mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(25ml)に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(54mg)、1-(ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミド(230mg)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(226mg)、およびN-メチルモルホリン(81mg)を加え、室温で21時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水(30ml)、酢酸エチル(50ml)を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタ

483

ン：メタノール＝25：1）に付すことにより、標題化合物（184mg）を淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.26 (9H, s), 2.37-3.18 (14H, m), 3.27-3.39 (1H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.98-4.24 (1H, m), 4.56-4.65 (0.5H, m), 5.03-5.13 (0.5H, m), 5.51-5.60 (0.5H, m), 6.04-6.13 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 10.43 (0.5H, br), 10.98 (0.5H, br).

MS (ESI) m/z 627 ($M+H$) $^+$.

【1324】原料の（2-N, N-ジメチルカルバモイル）メチル-4-〔（1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル）スルホニル〕ピペラジン（光学活性体）は以下の方法により合成した。

【1325】<（+）-1-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルピペラジン> 1-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルピペラジン L-（+）-酒石酸塩（WO9827069）のジクロロメタン溶液（60ml）に、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、液性を中性にした。これにジクロロメタンを加え、分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、減圧乾燥することにより、標題化合物（7.6g）を無色油状物質として得た。

$[a]_D^{20}=+60$ ($c=1.09$, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3) 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.48 (4.5H, s), 2.66-2.77 (1H, m), 2.86-3.21 (3H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 3.71-3.89 (1H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.47-4.55 (0.5H, m), 4.60-4.73 (0.5H, m).

MS (ESI) m/z 259 ($M+H$) $^+$.

【1326】<（+）-1, 4-ジベンジル2-エトキシカルボニルピペラジン> 上記（+）-1-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルピペラジン（7.6g）のジクロロメタン溶液（60ml）に室温で、トリフルオロ酢酸（20ml）を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去し、残滓に4規定塩酸1, 4-ジオキサン溶液（70ml）を加え、同様に減圧下で溶媒を留去し、これにエタノールを加えて共沸させることにより固化させた。これを減圧乾燥した後、未精製のままジクロロメタン溶液（150ml）とし、0℃でベンジルブロミド（11.0g）、

484

トリエチルアミン（13.4g）を加え、室温で5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（100ml）を加えて反応を停止し、分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：0～100：3）に付することにより、標題化合物（6.3g）を淡黄色油状物質として得た。

$[a]_D^{20}=+57$ ($c=1.0$, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3) 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.35-2.77 (3H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.42 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.49-3.64 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 4.11-4.24 (3H, m), 7.18-7.34 (10H, m).

MS (ESI) m/z 339 ($M+H$) $^+$.

【1327】<（+）-1, 4-ジベンジル2-ヒドロキシメチルピペラジン> 上記（+）-1, 4-ジベンジル2-エトキシカルボニルピペラジン（6.25g）のテトラヒドロフラン溶液（40ml）に、0℃でリチウムアルミニウムヒドリド（530mg）を加え、0℃で16時間攪拌した。0℃で20%水酸化ナトリウム水溶液（12ml）を滴下し、反応を停止した。この反応溶液をセライト濾過し、ジエチルエーテルで固形成分を洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1～20：1）に付することにより、標題化合物（4.15g）を淡黄色油状物質として得た。

$[a]_D^{20}=+64$ ($c=1.0$, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3) 2.28-2.54 (3H, m), 2.55-2.74 (3H, m), 2.88-3.03 (1H, m), 3.40-3.52 (3H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.76 (1H, br), 3.98 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 4.05 (1H, dd, $J=3.0, 11.2\text{Hz}$), 7.18-7.38 (10H, m).

MS (ESI) m/z 297 ($M+H$) $^+$.

【1328】<（+）-1, 4-ジベンジル2-クロメチルピペラジン> 上記（+）-1, 4-ジベンジル2-ヒドロキシメチルピペラジン（4.07g）のベンゼン溶液（40ml）を、室温で塩化チオニル（1.2ml）へと滴下した。これを室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去した。ジクロロメタン（40ml）、蒸留水（30ml）を加え、分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで2回洗浄した後、合わせた有機層を水層が中性になるまで蒸留水

で洗浄した。この溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：0～50：1）に付することにより、標題化合物（0.94g）を淡黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{25} = +53$ ($c = 1.0$, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3) 2.31–2.48 (3H, m), 2.55–2.74 (3H, m), 2.77–2.87 (1H, m), 3.40–3.55 (3H, m), 3.66–3.74 (1H, m), 3.83–3.94 (1H, m), 7.20–7.37 (10H, m).

MS (ESI) m/z 315 ($M+H$)⁺.

【1329】< (+) -1, 4-ジベンジル2-シアノメチルピペラジン>シアン化カリウム（230mg）を蒸留水に加え、80℃に加熱して溶解させた。これに、上記 (+) -1, 4-ジベンジル2-クロロメチルピペラジン（860mg）のエタノール溶液（5ml）を80℃で3分間かけて滴下した。これを緩やかに室温まで冷却した後、5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で留去した。ジクロロメタン（30ml）、蒸留水（20ml）を加え、分液操作によって有機層を分離した。水層をジクロロメタンで2回洗浄した後、合わせた有機層を蒸留水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）に付することにより、標題化合物（730mg）を淡黄色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{25} = +41$ ($c = 1.04$, EtOH).

IR (KBr) cm^{-1} 3025, 3243, 2814, 2245, 1603, 1495, 1454, 1350, 1138, 1028, 833, 735. ^1H NMR (CDCl_3) 2.35–2.49 (3H, m), 2.52–2.67 (4H, m), 2.83–2.93 (1H, m), 2.96–3.05 (1H, m), 3.41–3.54 (3H, m), 3.78 (1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 7.22–7.37 (10H, m).

MS (ESI) m/z 306 ($M+H$)⁺.

【1330】< 2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン 塩酸塩 (光学活性体) > 上記 (+) -1, 4-ジベンジル2-シアノメチルピペラジン（440mg）に0℃で濃塩酸を滴下し、室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド溶液（30ml）とし、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（190mg）、1- (ジメチルアミノ)プロピル -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（360mg）、ジメチルアミン 塩酸塩（150mg）、およびN-メチルモルホリン（870mg）を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水（50ml）、

酢酸エチル（50ml）を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで4回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をエタノール溶液（40ml）とした後、水酸化パラジウム（40mg）、1規定塩酸水溶液（4ml）を加え、水素雰囲気下で6時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾過により除き、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物にエタノール（2ml）、ジクロロメタン（4ml）、ジエチルエーテル（10ml）を加えて固化させ、これを濾取した後、減圧乾燥することにより、標題化合物（260mg）を灰白色非晶質固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.87 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.03–3.55 (8H, m), 3.69–3.88 (1H, m), 9.13–10.05 (4H, m).

MS (ESI) m/z 172 ($M+H$)⁺.

【1331】< 2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチル-4- [(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (光学活性体) > 上記 2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジンの塩酸塩（光学活性体）（260mg）のジクロロメタン溶液（50ml）に室温で（1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル）スルホニルクロリド（480mg）、およびトリエチルアミン（850mg）を加え、室温で7時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液（30ml）を加え、分液操作を行い有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）に付し、標題化合物（220mg）を淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.26 (9H, s), 2.34–2.49 (1H, m), 2.95–3.13 (9H, m), 3.21–3.33 (1H, m), 3.69–3.80 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.52–7.60 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.96–8.04 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z 587 ($M+H$)⁺.

【1332】実施例244

2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチル-4- [(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (光学活性体)

実施例243で得た 2- (N, N-ジメチルカルバモイル)メチル-1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ

トラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

(光学活性体の一方) (180mg) のテトラヒドロフラン溶液 (15ml) に、0℃でテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (1.0mol/l) テトラヒドロフラン溶液, 0.44ml) を加え、室温で4時間攪拌した。10%クエン酸水溶液 (20ml) を加えて反応を停止した後、ジクロロメタン (60ml) を加えて分液操作により有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン:メタノール=10:1) に付し、ジクロロメタン、エタノール、蒸留水を加えて、減圧下で溶媒を留去することにより、無色非結晶固体として標題化合物 (51mg) を得た。

光学活性体分離カラムによる分析

カラム: ダイセル化学 CHIRALPAK-OD

流速 1.0ml/min

溶媒: *n*-Hexane:2-PrOH:Et₂NH=70:30:0.5.

保持時間: 24.8分 (もう一方の光学活性体 35.5分)

光学純度: ピーク面積比より光学純度を92% ee.

¹H NMR (CDCl₃) 2.50 (3H, s), 2.57-3.19 (11H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 3.62-3.86 (3H, m), 4.02-4.28 (1H, m), 4.54-4.68 (0.5H, m), 4.98-5.08 (0.5H, m), 5.51-5.60 (0.5H, m), 6.02-6.13 (0.5H, m), 7.04 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, s), 10.39 (0.5H, br), 11.06 (0.5H, br).

MS (FAB) m/z 555 (M+H)⁺.

【1333】実施例245

1-[4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチルピロリジン 塩酸塩

実施例239と同様の方法により1-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチルピロリジンおよび5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩より、標題化合物を無色非晶質固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.60-1.91 (4H, m), 2.24-2.58 (1H, m), 2.54-3.02 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.05-3.95 (10H, m), 4.12-4.70 (2.5H, m), 5.00-5.12 (0.5H, m), 5.25-5.37 (0.5H, m), 5.76-5.88 (0.5H, m), 7.56 (1H, d, J=8.3Hz), 8.02-8.07 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z 623 [(M+H)⁺, C₁₃], 625 [(M+H)⁺, C₁₃].

【1334】原料として用いた1-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチルピロリジンは以下の方法により合成した。

【1335】<1-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチルピロリジン>実施例239で用いた[1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -2-(N, N-ジメチルカルバモイル) メチルピペラジンと同様の合成方法により、1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸およびピロリジンより、標題化合物 (830mg) を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (9H, s), 1.88-2.06 (4H, m), 2.08-2.38 (1H, m), 2.44-2.62 (2H, m), 2.83-3.27 (2H, m), 3.34-3.63 (4H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 3.90-4.19 (1H, m), 4.75-4.84 (1H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s).

MS (ESI) m/z 528 (M+H)⁺.

【1336】実施例246

1-[[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -2-(N, N-ジエチルカルバモイル) メチル-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例231と同様の方法により、1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -2-(N, N-ジエチルカルバモイル) メチルピペラジンおよび5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (446mg) から標題化合物を無色非晶質固体として得た。

489

^1H NMR (DMSO- d_6) 0.88-1.15 (6 H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.54-2.89 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.92-3.47 (4H, m), 3.48-3.95 (6H, m), 4.26-4.58 (2.5H, m), 5.04-5.14 (0.5H, m), 5.28-5.37 (0.5H, m), 5.74-5.86 (0.5H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, s). MS (ESI) m/z 625 [(M+H) $^+$, C 13], 627 [(M+H) $^+$, C 137].

【1337】原料として用いた1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジエチルカルバモイル)メチルピペラジンは以下の方法で合成した。

【1338】<1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジエチルカルバモイル)メチルピペラジン>実施例239で用いた1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジンと同様の方法により淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.41 (9H, s), 2.03-2.37 (1H, m), 2.44-2.62 (2H, m), 2.93-3.22 (2H, m), 3.23-3.53 (4H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 3.93-4.17 (1H, m), 4.76-4.85 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z 530 [(M+H) $^+$, C 13], 532 [(M+H) $^+$, C 137].

【1339】実施例247

(一)-4-[(6-クロロベンゾチエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

光学活性の1-[(6-クロロベンゾチエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン(232mg)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20ml)に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(78mg)、1-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(332mg)、5,6-ジメチル-4,5,6,7-

490

テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩(380mg)、およびN-メチルモルホリン(233mg)を加え、室温で17時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下で留去し、蒸留水(30ml)、酢酸エチル(50ml)を加え分液操作により有機層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)に付すことにより、標題化合物(195mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

$[\alpha]_D^{20}=-20$ (EtOH, $c=0.38$)

^1H NMR (CDCl $_3$) 2.64-3.12 (14 H, m), 3.14-3.42 (1H, m), 3.54-4.18 (6H, m), 4.22-4.70 (2.5H, m), 4.98-5.07 (0.5H, m), 5.24-5.36 (0.5H, m), 5.73-5.87 (0.5H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z 597 [(M+H) $^+$, C 13], 599 [(M+H) $^+$, C 137].

【1340】原料として用いた光学活性の1-[(6-クロロベンゾチエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジンは以下の方法により合成した。

【1341】<1-[(6-クロロベンゾチエン-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン(光学活性体)>実施例243で用いた光学活性の2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン 塩酸塩(418mg)のジクロロメタン溶液(50ml)に室温で(6-クロロベンゾチエン-2-イル)スルホニルクロリド(457mg)、およびトリエチルアミン(865mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)を加え、分液操作を行い有機層を分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)に付し、標題化合物(133mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 2.23-2.34 (1H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.88-3.07 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.21-3.32 (1H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.81 (1

H, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=1.7 Hz).

【1342】実施例248

1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリノカルボニルメチル)-4-

[(1-(フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル)ピペラジン

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリノカルボニルメチル)ピペラジン (321mg) の塩化メチレン (3.0ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3.0ml) を室温にて加え、10分間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残さの塩化メチレン (15ml) 溶液に塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-スルホニル (440mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (450μg) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2x15ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン=2:1→1:1) で精製し、無色透明の油状物として標題化合物 (325mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.25 (9H, s), 2.43 (1/2 of 1H, br d, J=15.4 Hz), 2.50 (3H, br s), 2.62 (1/2 of 1H, br d, J=15.4 Hz), 2.70-3.08 (6H, m), 3.08-3.80 (12H, m), 3.94 (1/2 of 1H, br d, J=12.8 Hz), 4.02 (1/2 of 1H, br d, J=12.8 Hz), 4.17 (1H, br d, J=11.0 Hz), 4.64 (1/2 of 1H, d, J=13.5 Hz), 5.22 (1/2 of 1H, br d, J=7.8 Hz), 5.66 (1/2 of 1H, d, J=13.5 Hz), 5.96 (1/2 of 1H, br s), 7.40-7.50 (3H, m), 7.44-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.05 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB) m/z 809 (M+H)⁺. HRMS (FAB) m/z 809.2283 (M+H)⁺ (計算値 C₃₇H₄₅N₆O₇S₃Si 809.2281).

MS (FAB) m/z 809 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) m/z 809.2283 (M+H)⁺ (計算値 C₃₇H₄₅N₆O₇S₃Si 809.2281).

【1343】原料として用いた4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7

-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリノカルボニルメチル)ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1344】<1-tert-ブトキシカルボニル-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン> 1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン (30.4g) をメタノール (800ml)、濃塩酸 (15ml) に溶解し、この反応液に水酸化パラジウム (1.5g) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下水素雰囲気下で4.5時間、激しく振盪させた。反応終了後 (反応の終了はTLC<ヘキサン:酢酸エチル=4:1>にて原料が消失したことより確認)、トリエチルアミン (31ml) を加え不溶物を溶解し、少し濃縮した後に、触媒をろ去し、ろ液を減圧下留去した。得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下溶媒を留去した。残渣に塩化メチレン (600ml) 及びトリエチルアミン (27.5ml) を加えて溶解し、氷冷下2-(tert-ブトキシカルボニルイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (12.9g) を加えて、0℃で3.5時間攪拌した。反応が終了していないので (反応の終了はTLC<5%メタノール-塩化メチレン>にて原料が消失したことより確認)、さらに2-(tert-ブトキシカルボニルイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (3.76g) を加えて、0℃から徐々に室温まで昇温し22時間攪拌した。攪拌終了後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン→10%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合物 (9.77g) を淡黄色非晶質粉末として得た。

【1345】<4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニルメチル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン> 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (874mg) 及び1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (820mg) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (515mg) 及び1-(ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (730mg) を室温にて加え、2日間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、酢酸エチル (50ml) 及び水 (200ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2x50ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (300ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得ら

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.15-3.10 (7H, m), 3.80-4.00 (2H, m).

【1345】<4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニルメチル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン> 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (874mg) 及び1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (820mg) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (515mg) 及び1-(ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (730mg) を室温にて加え、2日間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、酢酸エチル (50ml) 及び水 (200ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2x50ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (300ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得ら

493

れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝2：1→1：1）で精製し、無色透明の油状物として標題化合物（908mg）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.460 (1/2 of 9H, s), 1.464 (1/2 of 9H, s), 2.30–3.23 (6H, m), 2.51 (3H, s), 3.40 (1/2 of 1H, br s), 3.55–3.75 (4H, m), 3.696 (1/2 of 3H, s), 3.703 (1/2 of 3H, s), 3.90 (1/2 of 1H, br s), 4.12 (2H, br d, $J=13.2\text{ Hz}$), 4.48 (1/2 of 1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 5.12 (1/2 of 1H, s), 5.44 (1/2 of 1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 6.01 (1/2 of 1H, s).

MS (FAB) m/z 439 ($M+H$)⁺, 383 ($M+H$ isobutene)⁺.

HRMS (FAB) m/z 439.1992 ($M+H$)⁺ (計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 439.2015)

【1346】<4- (tert-ブトキシカルボニル) -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- (モルホリノカルボニルメチル) ピペラジン > 4- (tert-ブトキシカルボニル) -2-メトキシカルボニルメチル-1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (235mg) のテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液に水 (1.0ml) 及び水酸化リチウム (13.1mg) を室温にて加え、10分間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残さのジメチルホルムアミド (2.0ml) 溶液にモルホリン (70.1 μl)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (86.7mg) 及び1- (ジメチルアミノ) プロピル -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (123mg) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、塩化メチレン (30ml) 及び水 (300ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (4 x 30ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (300ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝1：1→塩化メチレン：メタノール＝10：1）で精製し、無色透明の油状物として標題化合物 (201mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.20 (1/2 of 1H, br s), 2.40–3.25 (1/2 of 1H+6H, m), 2.51 (3H, s), 3.25–3.85 (10H, m), 3.85–4.25 (2H, br), 4.48 (1/2 of 1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 5.06 (1/2 of 1H, s), 5.43 (1/2 of 1H, d, $J=15.9\text{ Hz}$), 5.93 (1/2 of 1H, s).

MS (FAB) m/z 494 ($M+H$)⁺, 438 ($M+H$ isobutene)⁺.

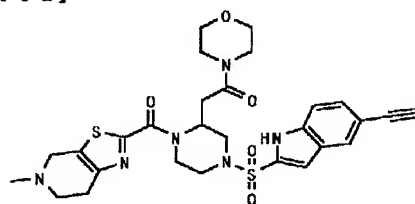
HRMS (FAB) m/z 494.2443 ($M+H$)⁺ (計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 494.2446)

【1347】実施例249

4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- (モルホリノカルボニルメチル) ピペラジン

【1348】

【化102】



1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- (モルホリノカルボニルメチル) -4- [(1- (フェニルスルホニル-5-トリメチルシリル) エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (320mg) のテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液にメタノール (4.0ml) 及び水酸化カリウム (78.3mg) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン (20ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.0ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 10ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製し、無色の非晶質固体として標題化合物 (150mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (3H, br s), 2.55–3.20 (10H, m), 3.03 (1H, s), 3.25–3.90 (10H, m), 4.01 (1/2 of 1H, br d, $J=11.2\text{ Hz}$), 4.14 (1/2 of 1H, br d, $J=12.2\text{ Hz}$), 4.61 (1H, br d, $J=12.9\text{ Hz}$), 5.06 (1/2 of 1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 5.60 (1/2 of 1H, br d, $J=12.9\text{ Hz}$), 6.06 (1/2 of 1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.38

495

(1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (1H, s), 10.44 (1/2 of 1H, br s), 10.92 (1/2 of 1H, br s).

MS (FAB) m/z 597 (M+H)⁺.

【1349】実施例250

2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[(1-(フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル) スルホニル) ピペラジン

実施例248と同様の方法により、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジンおよび塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-スルホニルから、無色透明のガラス状物質として標題化合物 (258 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.25 (9H, s), 2.25-2.55 (8H, m), 2.65-3.45 (10H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.96 (1/2 of 1H, br d, J=13.7 Hz), 4.07 (1/2 of 1H, br d, J=13.7 Hz), 4.22 (1H, br d, J=12.5 Hz), 4.65 (1/2 of 1H, br d, J=12.5 Hz), 5.17 (1/2 of 1H, br d, J=9.3 Hz), 5.63 (1/2 of 1H, br d, J=13.7 Hz), 5.94 (1/2 of 1H, br d, J=8.0 Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.05 (2H, dd, J=8.8, 1.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz).

MS (FAB) m/z 767 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) m/z 767.2164 (M+H)⁺ (計算値 C₃₅H₄₃N₆O₆S₃Si 767.2176)

【1350】原料として用いた4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1351】<4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン>実施例248で用いた4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-(モルホリノカルボニルメチル) ピペラジンの合成と同様の方法により4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニルメチル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジンより、無色透明の油状物として標題化合物 (206 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.45-2.65 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.70-3.25 (13H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.80-4.35 (2H, br), 4.48 (1/2 of 1H, d, J=13.0 Hz), 5.10 (1/2 of 1H, s), 5.40 (1/2 of 1H, d, J=11.3 Hz), 5.94 (1/2 of 1H, s). MS (FAB) m/z 452 (M+H)⁺, 396 (M+Hisobutene)⁺. HRMS (FAB) m/z 452.2344 (M+H)⁺ (計算値 C₂₁H₃₄N₅O₄S 452.2332)

【1352】実施例251

2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-4-[(5-エチルインドール-2-イル) スルホニル] -1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例249と同様の方法により2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジンより、無色の非晶質固体として標題化合物 (114 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.43-3.50 (16H, m), 2.49 (3H, br s), 3.58-3.95 (3H, m), 4.05 (1/2 of 1H, br d, J=12.4 Hz), 4.19 (1/2 of 1H, br d, J=12.4 Hz), 4.61 (1H, br d, J=12.9 Hz), 5.12 (1/2 of 1H, d, J=8.0 Hz), 5.59 (1/2 of 1H, br d, J=14.4 Hz), 6.09 (1/2 of 1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J=8.8, 1.3 Hz), 7.85 (1H, s), 10.70 (1/2 of 1H, br s), 11.10 (1/2 of 1H, br s).

MS (FAB) m/z 555 (M+H)⁺.

【1353】実施例252

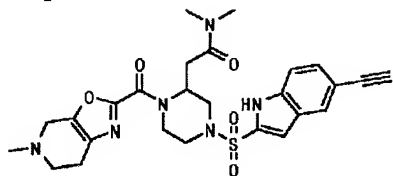
2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-4-

497

[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]
-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボ
ニル] ピペラジン

【1354】

【化103】



実施例231と同様の方法により、5-メチル-4,
5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピ
リジン-2-カルボン酸 リチウム塩および3-(N,
N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-エチ
ニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジンよ
り、無色の非晶質固体として標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.40-3.20 (18
H, m), 3.40 (1/2 of 1H, t, J=1
1.5 Hz), 3.46-3.60 (1/2 of 1
H+2H, m), 3.78 (1/2 of 1H, br
d, J=12.2 Hz), 3.87 (1/2 of
1H, br d, J=11.2 Hz), 4.03 (1/
2 of 1H, br d, J=12.2 Hz), 4.
19 (1/2 of 1H, br d, J=12.7 Hz),
4.64 (1/2 of 1H, br d, J=13.5 Hz),
5.12 (1/2 of 1H, br d, J=11.2 Hz),
5.26 (1/2 of 1H, br d, J=14.2 Hz),
5.82 (1/2 of 1H, br s), 7.02 (1H, s),
7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1
H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 1
0.45 (1/2 of 1H, br s), 11.0
0 (1/2 of 1H, br s).

MS (FAB) m/z 539 (M+H)⁺.

【1355】原料として用いた5-メチル-4, 5,
6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジ
ン-2-カルボン酸 リチウム塩は以下の方法で合成し
た。

【1356】<5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ
ドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン
酸 リチウム塩>2-メトキシカルボニル-5-メチル
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-
c] ピリジン (800mg) のテトラヒドロフラン (2
4ml) 溶液に水 (6.0ml) 及び水酸化リチウム
(99.7mg) を室温にて加え10分攪拌した。反応
混液を減圧下濃縮し、標題化合物 (825mg) を得
た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.37 (3H,

498

s), 2.47 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.6
4 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.43 (3H,
s).

【1357】原料として用いた3-(N, N-ジメチル
カルバモイルメチル)-1-[(5-エチニルインド
ール-2-イル) スルホニル] ピペラジンは以下の方法で
合成した。

【1358】<1-[(5-エチニルインドール-2-
イル) スルフォニル]-3-(N, N-ジメチルカルバ
モイルメチル) ピペラジン>1-[(1-フェニルス
ホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-
イル) スルフォニル]-3-(メトキシカルボニルメ
チル) ピペラジン (0.93g)、水酸化リチウム (1
36mg) をメタノール (13ml) とテトラヒドロフ
ラン (13ml) の混合溶媒に加え、45分加熱還流し
た。放冷し、N, N-ジメチルホルムアミド (15m
l) を加えた後、メタノール及びテトラヒドロフランを
減圧下留去した。ここにジメチルアミン 塩酸塩 (23
8mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ
ピル) カルボジイミド 塩酸塩 (621mg)、1-ヒ
ドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (109mg)
を加え、室温で一晩攪拌した。ポンプで減圧して溶媒を
留去し、ジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液を加え、分液した。水層からジクロロメタンで抽出
し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒
を減圧下留去した。同様の反応をもう一度繰り返し (出
発物374mg)、これらを合わせてシリカゲルを担体
とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (一回目;
SI-40B、酢酸エチル:メタノール=9:1、二回
目; SI-40A、酢酸エチル:メタノール=17:
3) で2回精製し、淡黄色の固体として標題化合物 (5
45mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.26-2.43 (3H,
m), 2.61-2.68 (1H, m), 2.87-
2.99 (9H, m), 3.05 (1H, s), 3.1
9-3.25 (1H, m), 3.62-3.64 (1
H, m), 7.00 (1H, s), 7.39 (1H, d
d, J=8.5, 0.7 Hz), 7.46 (1H, d
d, J=8.5, 1.2 Hz), 7.87 (1H, br
s), 9.22 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 375 (M+H)⁺.

【1359】実施例253

2-(2-シアノエチル)-1-[(5-メチル-4,
5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピ
リジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-トリメ
チルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニ
ル] ピペラジン

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ
[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩
(146mg) 及び3-(2-シアノエチル)-1-

[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (360mg) のジメチルホルムアミド (3.0ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (106mg) 及び1- (ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (150mg) を室温にて加え、3日間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、塩化メチレン (20ml) 及び水 (100ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (3x20ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=2:1→1:1) で精製し、無色透明のガラス状物質として標題化合物 (267mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.26 (9H, s), 2.00-2.30 (1H, m), 2.35-2.85 (10H, m), 2.49 (3H, s), 3.18 (1/2 of 1H, t, $J=13.0\text{Hz}$), 3.53 (1/2 of 1H, t, $J=13.0\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 3.75 (1/2 of 1H, t, $J=11.6\text{Hz}$), 3.85 (1/2 of 1H, t, $J=14.2\text{Hz}$), 4.71 (1/2 of 1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 4.99 (1/2 of 1H, br s), 5.47 (1/2 of 1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 5.73 (1/2 of 1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.96 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 579 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) m/z 579.2210 (M+H)⁺ (計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4\text{SSi}$ 579.2210)

【1360】原料として用いた3- (2-シアノエチル) -1- [(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1361】<3- (2-シアノエチル) -1- (1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン>1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2- (2-シアノエチル) ピペラジン (1.37g) の塩化メチレン (20ml) 溶液にチオアニソール (4.74ml)、1, 2-エタンジチオール (340 μ l)、及びトリフルオロ酢酸 (20ml) を氷冷下にて加えた後、昇温し、室温にて1時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残さの塩化メチレン (40ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (2.81ml) 及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニ

ルインドール-2-スルホニル (2.2g) を室温にて加え、5時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (50ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=10:1→3:1) で精製し、無色透明のガラス状物質として標題化合物 (494mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.25 (9H, s), 1.65-1.77 (1H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.71 (1H, dd, $J=12.5, 9.5\text{Hz}$), 2.80-3.10 (5H, m), 3.68 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.41 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.55 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 555 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) m/z 555.1567 (M+H)⁺ (計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$ 555.1556)

【1362】実施例254

2- (2-シアノエチル) -4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 実施例233と同様に2- (2-シアノエチル) -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジンより、無色の非晶質固体として標題化合物 (196mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.00-2.25 (1H, m), 2.25-2.90 (9H, m), 2.48 (3H, s), 3.05 (1H, s), 3.17 (1/2 of 1H, t, $J=11.8\text{Hz}$), 3.45-3.65 (1/2 of 1H, m), 3.54 (2H, s), 3.75 (1H, t, $J=11.8\text{Hz}$), 3.85 (1H, t, $J=13.1\text{Hz}$), 4.71 (1/2 of 1H, br d, $J=13.3\text{Hz}$), 5.00 (1/2 of 1H, br s), 5.46 (1/2 of 1H, br d, $J=13.3\text{Hz}$), 5.71 (1/2 of 1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 9.29 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 507 (M+H)⁺.

【1363】実施例255

4-[(6-プロモナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを合成したのと同様の方法で、4-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(169mg)を1規定塩酸エタノール溶液(5ml)に溶かし、室温で30分攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)、トリエチルアミン(0.83ml)、6-ブromo-2-クロロスルホニルナフタレン(122mg)を加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:9)で精製した。これを少量の塩化メチレンに溶かし、ヘキサンを加えて粉末とした。これをろ取し、白色固体として標記化合物(93mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 2.64-3.15 (9H, m), 3.41-3.86 (4H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 4.59-6.12 (2H, m), 6.38 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.3Hz), 7.78-7.89 (3H, m), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【1364】原料として用いた4-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1365】<4-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン>実施例248で4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニルメチル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを合成したのと同様の方法により1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジン、および5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩より標記化合物(2.13g、白色固体)を得た。

MS (FAB) m/z 439 (M+H)⁺.

【1366】<4-tert-ブトキシカルボニル-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]

ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン>実施例248で用いた4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリノカルボニルメチル)ピペラジンを合成したのと同様の方法で、4-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンより標記化合物(630mg、淡黄色固体)を得た。

MS (FAB) m/z 442 (M+H)⁺.

【1367】実施例256

4-[(6-エチルナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン4-[(6-プロモナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(365mg)のテトラヒドロフラン(1.5ml)溶液にトリエチルアミン(4.5ml)、ジメチルホルムアミド(4.5ml)、トリメチルシリルアセチレン(134μl)、及び酢酸パラジウム(14.5mg)を室温にて加えた。5時間加熱還流後、室温まで放冷し、反応混液に塩化メチレン(50ml)及び水(500ml)を加え分液後、水層を塩化メチレン(2x50ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さとして2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[6-(トリメチルシリルエチル)ナフタレン-2-イル]スルホニル]ピペラジンを得た。得られた残さのテトラヒドロフラン(10ml)溶液にメタノール(10ml)及び水酸化カリウム(42.5mg)を室温にて加えた。15分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン(30ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液(5.0ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加え分液後、水層を塩化メチレン(2x10ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:アセトン:メタノール=20:20:1→10:10:1)で精製し、無色の非晶質固体として標記化合物(198mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (3H, s), 2.58-3.00 (9H, m), 3.13 (1/2 of 1H, t, J=11.2Hz), 3.25 (1H, s), 3.47 (1/2 of 1H, t, J=11.2Hz), 3.67 (2H, s), 3.70-3.

9.0 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.57 (1/2 of 1H, br d, J=16.0 Hz), 5.21 (1/2 of 1H, br s), 5.67 (1/2 of 1H, br d, J=12.8 Hz), 6.17 (1/2 of 1H, br s), 6.38 (1/2 of 1H, br s), 6.45 (1/2 of 1H, br s), 7.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.06 (1H, s), 8.33 (1

MS (FAB) m/z 538 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) m/z 538.1575 (M+H)⁺ (計算値 C₂₆H₂₈N₅O₄S₂ 538.1583)

【1368】実施例257

1-[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリノ) カルボニルメチル] ピペラジン

実施例239と同様の方法により1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリノ) カルボニルメチル] ピペラジン、および5-tert-ブトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩より、オレンジ色の泡状固体として標記化合物 (585 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (9H, s), 2.58-3.13, 3.37-3.96 (19H, m), 4.60-4.66, 5.57-5.60 (1H, each m), 5.07, 6.02 (1H, each br s), 6.98 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.64 (3H, m), 10.39 (1H, s).

MS (FAB) m/z 693 (M+H)⁺.

【1369】実施例258

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリノ) カルボニルメチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリノ) カルボニルメチル] ピペラジン (2.03 g) を飽和塩酸エタノール溶液 (5 ml) に加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を少量のメタノールに溶か

し、ここにエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、淡黄色固体として標記化合物 (618 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.33-3.81 (19H, m), 4.36-5.72 (4H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, s), 9.50 (2H, br s), 12.41 (1H, s).

【1370】実施例259

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリノ) カルボニルメチル]-1-[(5-スルホ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジンナトリウム塩

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリノ) カルボニルメチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (137 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶かし、ここにトリエチルアミン (250 l)、クロロ硫酸 (19 l) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に0.5規定塩酸を加え、分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用TLC (厚さ5 mm, ジクロロメタン: メタノール=4:1) で精製した。これをメタノールに溶かし、1規定塩酸ナトリウム水溶液 (195 l) を加え、溶媒を減圧下留去した。同様の反応、精製をもう一度行い (150 mg でスタート)、これらをあわせてゲルろ過 (LH-20, メタノール) で精製し、無色固体として、標記化合物 (95 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.33-3.59 (17H, m), 3.74 (2H, d, J=9.8 Hz), 4.08 (2H, s), 4.38, 5.45 (1H, d, J=13.2 Hz), 5.03, 5.89 (1H, each br s), 7.01 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 12.40 (1H, br s).

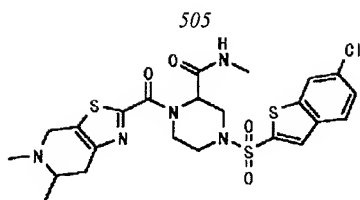
MS (FAB) m/z 673 (M+H)⁺, 695 (M+Na)⁺.

【1371】実施例260

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン塩酸塩

【1372】

【化104】



5-tert-ブトキシカルボニル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (参考例195) (240mg, 0.94mmol) をモレキュラーシーブで乾燥させたエーテル (10ml) に溶かし、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム (1.66mol/Lヘキサン溶液, 596ml, 0.99mmol) を滴下し、同温で45分攪拌した。2時間かけて-30℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、反応液にCO₂ガスを吹き込みつつ30分攪拌した。室温へ昇温し、溶媒を減圧下留去し、5-tert-ブトキシカルボニル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩を得た。生成することなく次の反応に用いた。

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-3-[N-メチルカルバモイル] ピペラジン (352mg)、5-tert-ブトキシカルボニル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (279mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (271mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (64mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (8ml) に溶かし、室温で3日攪拌した。ジクロロメタン、水を加えて有機層を取り、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B、ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製した。得られた残渣 (225mg) を飽和塩酸エタノール溶液 (5ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。減圧で溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧で溶媒を留去した。これにジクロロメタン (10ml) を加え、酢酸 (241)、35%ホルムアルデヒド水溶液 (331)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (109mg) を加え室温で30分攪拌した。水を加え分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40A、ジクロロメタン：メタノール=19:1) で精製した。これを1規定塩酸エタノール溶液 (5ml) に溶かし、室温で5分攪拌した後、減圧で溶媒を留去した。得られた残渣をゲルろ過 (LH-20、直径2cm

506

×30cm、メタノール) で精製し、淡黄色の粉末性固体として標題化合物 (110mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.35 (3H, br s), 2.49-6.20 (18H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 8.05-8.07 (2H, m), 8.11-8.16 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.0Hz), 11.35-11.80 (1H, m).

MS (FAB) m/z 568 (M+H)⁺

10 【1373】実施例261

2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル] ピペラジン

3-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)-1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル] ピペラジン (310mg)、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (236mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (238mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (56mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶かし室温で16時間攪拌した。ジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせこれを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B、ジクロロメタン：メタノール=97:3→19:1) で精製し、これをもう一度分取用TLC (厚さ2.0mm、ジクロロメタン：メタノール=9:1) で精製し、淡黄色固体として標題化合物 (200mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.36-4.19 (24H, m), 4.36, 5.58 (1H, each d, J=14.2, 13.7Hz), 5.12, 6.09 (1H, each s), 7.03 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 7.85 (1H, m), 10.60, 11.08 (1H, each s).

MS (FAB) m/z 570 (M+H)⁺.

40 【1374】実施例262

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル]-2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン

実施例232と同様の方法により1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル]-3-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン、および5, 6-ジメチル

ルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩より、淡黄色固体として標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.25-3.51 (12H, m), 3.67-3.74 (3H, m), 4.00 (2H, br s), 4.01 (1H, s), 4.24 (1H, t, $J=12.1\text{ Hz}$), 4.43-6.18 (2H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.05-8.09 (1H, m), 12.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z 542 (M+H) $^+$.

【1375】原料である1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-3-(N-メチルカルバモイル)ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1376】<1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-3-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン>2-[N-メチルカルバモイル]ピペラジン(1.84g)、1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-スルフォニルクロリド(3.16g)、トリエチルアミン(3.9ml)をジクロロメタン(30ml)に加え、室温で3日攪拌した。水を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせこれを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、黄色固体として標題化合物(1.75g)を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 0.25 (9H, s), 2.79, 2.80 (3H, each s), 2.90-3.17 (4H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=12.6, 3.3\text{ Hz}$), 6.64-6.65 (1H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.682-7.686 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

【1377】<1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-3-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン>1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-3-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン(559mg)、水酸化カリウム(112mg)をメタノール(5ml)に加え、室温で5時間攪拌した。ジクロロメタン、水を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせこれを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を、シリ

カゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40B、ジクロロメタン:メタノール=9:1)で精製し、淡黄緑色固体として標題化合物(108mg)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.33-2.43 (2H, m), 2.56, 2.57 (3H, each s), 2.64-2.69 (1H, m), 2.89-2.92 (1H, m), 3.25-3.30 (3H, m), 3.51 (1H, dd, $J=11.1, 2.8\text{ Hz}$), 4.03 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=8.5, 1.6\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.81-7.85 (1H, m), 7.88 (1H, s), 12.36 (1H, s).

【1378】実施例263

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルフォニル]-4-[(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

トリホスゲン(139mg)をジクロロメタン(5ml)に溶かし、-78℃で攪拌しつつ、1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルフォニル]ピペラジン(664mg)のジクロロメタン溶液(15ml)を滴下し、同温で1時間攪拌した。ここに、トリエチルアミン(141l)のジクロロメタン溶液(6ml)を滴下し、-78℃のまま、30分間攪拌した。ここに、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン(170mg)のジクロロメタン溶液(10ml)を滴下し、1時間かけて-20℃まで昇温しつつ攪拌し、さらに1時間かけて室温まで昇温しつつ攪拌した。反応溶液に水を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40C、酢酸エチル:メタノール=23:2→9:1)で精製した。得られた標題化合物(202mg)のうち、55mgをメタノール(2ml)に溶かし、1規定塩酸(120l)を加えて塩酸塩とした後、溶媒を減圧下留去し真空乾燥し、淡黄色の固体として標題化合物(55mg)を得た。

^1H NMR (CD $_3$ OD) 3.22-3.24 (4H, m), 3.50-3.52 (4H, m), 4.95 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.94-8.00 (3H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.71-8.72 (1H, m), 8.767-8.774 (1H, s).

MS (FAB) m/z 463 (M+H) $^+$.

【1379】原料として用いた2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジンは以下に示す方法により合成した。

【1380】<2-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン>リチウムアルミニウムヒドリド (2.55 g) を乾燥したエーテル (150 ml) に加え、0℃で攪拌下、3, 4-ピリジンジカルボン酸エチル (10 g) の乾燥エーテル溶液 (100 ml) を滴下した。滴下終了後1時間加熱還流し、放冷後メタノール (50 ml)、次いで1規定塩酸エタノール溶液 (40 ml) を加えた。沈殿物をセライトろ過にて除去し、溶媒を減圧下留去した。残渣にクロロホルム (50 ml) を加え、氷冷下に塩化チオニル (20 ml) を30分以上かけて滴下した。これを攪拌しつつ1.5時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へ加え分液した。水層からジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ジクロロメタン (100 ml) を加えた。ここにベンジリアミン (4.8 g) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40 D、ジクロロメタン：メタノール=9：1) で精製し、茶色の油状物として標題化合物 (1.35 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 3.92 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.27-7.41 (5H, m), 8.42 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.44 (1H, s).

MS (FAB) m/z 211 (M+H)⁺.

【1381】<2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン>2-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン (1.03 g) をメタノール (100 ml) に溶かし、ここに1規定塩酸 (2.5 ml)、10% Pd/C (50% wet) を加え、水素置換し室温で23時間攪拌した。パラジウムをろ去し、炭酸カリウム (1.5 g) で酸を中和すると同時に溶媒を乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (直径4 cm×7 cm、ジクロロメタン：メタノール=9：1) で精製し、粗生成物として標題化合物 (195 mg) を得た。

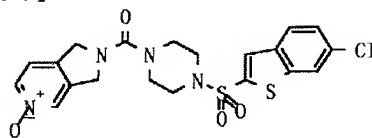
¹H NMR (CD₃OD) 4.21 (2H, s), 4.24 (2H, s), 7.39 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.47 (1H, s). アミンのNHは観測されなかった。

【1382】実施例264

2-[4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン N-オキシド

【1383】

【化105】



1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4-[(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (113 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶かし、m-クロロ過安息香酸 (84 mg,) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取用 TLC (ジクロロメタン：メタノール=9：1) で精製した。得られた固体をジクロロメタンに溶かし、エーテルを加えて粉末化し、白色固体として標題化合物 (105 mg) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.10-3.11 (4 H, m), 3.33-3.36 (4 H, m), 4.58 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.30 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.7, 1.8 Hz), 8.06-8.10 (3H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=1.8 Hz).

MS (FAB) m/z 479 (M+H)⁺.

【1384】実施例265

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] -2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン 塩酸塩

実施例236と同様の方法により1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-3-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン、および5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (285 mg) から、淡茶色固体として標題化合物 (127 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.60-4.57 (19 H, m), 5.23-6.52 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.92-7.94 (4H, m), 8.35 (1H, s).

MS (FAB) m/z 563 (M+H)⁺.

【1385】原料として用いた1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-3-(N-メチルカルバモイル) ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1386】<1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-3-(N-メチルカルバモイル) ピペラ

ジン>2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 2
酢酸塩(1.58g)をジクロロメタン(20ml)に
加え、ここにトリエチルアミン(1.6ml)、6-クロ
ロナフタレン-2-スルホンクロリド(1.57
g)を加えた。室温で1時間攪拌させた後、トリエチル
アミン(0.83ml)を追加し、さらに2.5時間攪
拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を
合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留
去した。残渣を、シリカゲルを担体とするフラッシュカ
ラムクロマトグラフィー(SI-40C、ジクロロメタ
ン:メタノール=19:1)で精製し、白色泡状固体とし
て標題化合物(898mg)を得た。

MS (FAB) m/z 368 (M+H)⁺.

【1387】実施例266

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニ
ル]-2-[(N-シアノメチル-N-メチルカルバモ
イル)メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)
カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

N-シアノメチル-N-メチルアミン(33.6mg)
のジクロロメタン(5.0ml)溶液に室温で1-(ジ
メチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミ
ド塩酸塩(92.0mg)、2-カルボキシメチル-4-
[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-
1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ
アゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニ
ル]ピペラジン(215.2mg)、1-ヒドロキシベ
ンゾトリアゾール(54.0mg)、及びN-メチルモ
ルホリン(0.052ml)を加え、室温にて2日間攪
拌した。反応液をジクロロメタン(50ml)で希釈
し、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗
浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去
した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製
した。この精製物をエタノール(2.0ml)に溶解
し、1規定塩酸エタノール溶液(0.50ml)を加
え、室温にて1時間攪拌後、溶媒を留去し、標題化合物
(181.8mg)を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3800-3200, 3114, 2923, 2800-2400, 1650, 1623, 1544, 1502, 1465, 1355, 1159.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.30-3.82 (15H, m), 4.23-4.80 (5.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.65-5.85 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.9, 2.1Hz), 7.47 (1H, d, J=8.9Hz), 7.77 (1H, s), 11.29 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 590 [(M+H)⁺, C¹³], 592 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

元素分析: C₂₅H₂₈ClN₇O₄S₂・HCl・0.9H₂O
・0.3EtOHとして

計算値: C, 46.83; H, 5.00; Cl, 10.80; N, 14.93; S, 9.77.

分析値: C, 47.03; H, 5.26; Cl, 10.97; N, 14.72; S, 9.80.

【1388】実施例267

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニ
ル]-2-[(N-シアノメチル-N-メチルカルバモ
イル)メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)
カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

アミノアセトニトリル 塩酸塩および2-カルボキシメ
チル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スル
ホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)
カルボニル]ピペラジンを実施例266と同様の方法に
より、標題化合物(162.1mg)を無色粉末として
得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3700-2900, 2800-2400, 1671, 1619, 1542, 1504, 1465, 1421, 1353, 1159.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.30-3.82 (10H, m), 2.88 (3H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 4.30-4.60 (2.5H, m), 5.00-5.12 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.85-5.95 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.9Hz), 7.76 (1H, s), 8.70-8.83 (1H, m), 11.38 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 576 [(M+H)⁺, C¹³], 578 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

元素分析: C₂₄H₂₆ClN₇O₄S₂・HCl・1.2H₂O
として

計算値: C, 45.45; H, 4.67; Cl, 11.18; N, 15.46; S, 10.11.

理論値: C, 45.69; H, 4.97; Cl, 11.39; N, 15.30; S, 10.01.

【1389】実施例268

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニ
ル]-2-シアノメチル-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)
カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインド
ール-2-イル)スルホニル]-2-シアノメチルピペ
ラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リ
チウム塩から実施例236と同様により、標題化合物
(94.7mg,)を黄色非晶質粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3700-3300, 3012, 2925, 2854, 2800-2300, 2250, 1623, 1544, 1502, 1463, 1417, 1357, 1160.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.60-2.80 (1 H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.80 (10H, m), 4.30-4.80 (2.5H, m), 5.09 (0.5H, s), 5.36 (0.5H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 6.09 (0.5H, s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.45 (1H, br s), 12.48 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 519 [(M+H) $^+$, C 13], 521 [(M+H) $^+$, C 13].

【1390】原料として用いた4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-シアノメチルピペラジンは以下の方法により合成した。

【1391】<2-(メトキシカルボニル)メチルピペラジン 2酢酸塩>1, 4-(ジベンジル)-2-(メトキシカルボニル)メチルピペラジン (10.15g) の酢酸 (90ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (2.03g) を懸濁し、水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮、乾固し、標題化合物 (7.39g) を白色固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3465, 2989, 2958, 1739, 1658, 657.

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.84 (6H, s), 2.20-2.40 (4H, m), 2.50-3.00 (5H, m), 3.59 (3H, s).

MS (FAB) m/z 159 (M+H) $^+$.

【1392】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-(メトキシカルボニル)メチルピペラジン>2-(メトキシカルボニル)メチルピペラジン 2酢酸塩 (7.37g) のジクロロメタン (200ml) 懸濁液にトリエチルアミン (11.1ml) を加え30分間攪拌した。さらにジ (tert-ブチル) ジカーボネート (12.14g) を加えて室温にて18時間攪拌した。反応液に蒸留水 (200ml) を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を0.5規定塩酸、蒸留水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル300g, ヘキサン:酢酸エチル=5:1) に付し、標題化合物 (9.35g) を無色ワックス状固体として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 1.45, 1.46 (18 H, each s), 2.40-2.65 (2H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.75-4.15 (3H, m), 4.50-4.65 (1H, m).

MS (FAB) m/z 359 (M+H) $^+$.

【1393】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-カルボキシメチルピペラジン>1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-(メトキシカルボニル)メチルピペラジン (4.30g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) を加え、室温下4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、蒸留水 (30ml) 及び1規定塩酸 (25ml) を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、標題化合物 (4.16g) を無色泡状物質として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.39 (18H, s), 2.20-2.35 (0.5H, m), 2.40-3.05 (3.5H, m), 3.23 (2H, s), 3.70-3.90 (2.5H, m), 4.33 (0.5H, m), 12.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z 345 (M+H) $^+$, 367 (M+H+Na) $^+$.

【1394】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルメチルピペラジン>1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-カルボキシメチルピペラジン (1.03g) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液にジ (tert-ブチル) ジカーボネート (1.96g)、ピリジン (0.607ml) 及び炭酸水素アンモニウム (0.52g) を加え、室温下18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に蒸留水とジクロロメタンを加え分液後、有機層を0.5規定塩酸、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固し、標題化合物 (1.05g) を無色結晶状物質として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 1.45, 1.47, 1.49 (18H, each s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-3.10 (3H, br m), 3.80-4.20 (4H, br m), 4.52 (2H, br s), 5.20-5.55 (1H, br m).

MS (FAB) m/z 344 (M+H) $^+$.

【1395】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノメチルピペラジン>1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルメチルピペラジン (1.03g) のジクロロメタン (10ml) 溶液にピリジン (1.21ml)、p-トルエンスルホンクロリド (1.23g) を加え、室温下3

日間攪拌した。反応液をジクロロメタン(50ml)で希釈し、蒸留水、1規定水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)に付し、標題化合物(0.81g)を無色ワックス状固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 2981, 2933, 2883, 2246, 1693, 1477, 1455, 1423, 1402, 1168.

^1H NMR (CDCl_3) 1.49 (18H, s), 2.50-3.15 (6H, br m), 3.80-4.20 (2.5H, br m), 4.49 (0.5H, br s).

MS (FAB) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【1396】<4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -2-シアノメチルピペラジン> 1, 4-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノメチルピペラジン(341.7mg)のジクロロメタン(5.0ml)溶液に室温でチオアニソール(1.23ml)及びトリフルオロ酢酸(5.0ml)を加え1時間攪拌した。溶媒及び、トリフルオロ酢酸を減圧下留去した後、残渣をジクロロメタン(10ml)に溶解し、室温でジイソプロピルエチルアミン(0.732ml)、(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニルクロリド(491.7mg)を加えて3日間攪拌した。反応液を塩化メチレン(50ml)で希釈し、蒸留水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(183.0mg)を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 2.50-2.56 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 3.05-3.28 (3H, m), 3.30-3.50 (0.5H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.95-4.10 (0.5H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.98-8.05 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 479 [$\text{M}+\text{H}^+$, C^{135}], 481 [$\text{M}+\text{H}^+$, C^{137}].

【1397】実施例269

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-(エトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-(エトキシカルボニル)

ル) ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩より実施例232と同様の方法で、標題化合物を黄色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.20-1.32 (3H, m), 2.42-3.35 (9H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.43 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.56 (0.5H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 5.40 (0.5H, s), 5.78 (0.5H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 6.79 (0.5H, s), 6.98 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.15-9.25 (1H, m).

【1398】実施例270

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-(エトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-(エトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン(100mg)をエタノール(2.0ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.3ml)を加え、10分間攪拌後、溶媒を留去して標題化合物(90.0mg)を淡黄色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3700-3300, 3106, 2952, 2900-2300, 1735, 1629, 1544, 1504, 1465, 1357, 1159.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.10-1.25 (3H, m), 2.30-3.80 (10H, m), 2.8 (3H, s), 4.10-4.25 (2H, m), 4.30-4.80 (2H, m), 4.42 (0.5H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 5.34 (0.5H, s), 5.44 (0.5H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 6.34 (0.5H, s), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.50 (1H, br s), 12.52 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 552 [$\text{M}+\text{H}^+$, C^{135}], 554 [$\text{M}+\text{H}^+$, C^{137}].

【1399】実施例271

2-カルボキシ-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(689.3mg)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.805ml)を加え、室温下2日間攪拌した。反応液に1規定塩酸

(2.805ml)を加えて中和し、溶媒を減圧下留去した。残渣を乾固して標題化合物(803.5mg,)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30-3.80 (12H, m), 4.23 (2H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 4.37 (0.5H, $J=12.0\text{ Hz}$), 5.19 (0.5H, s), 5.48 (0.5H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 6.40 (0.5H, s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 12.52 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 524 [(M+H) $^+$, C 13], 526 [(M+H) $^+$, C 13].

【1400】実施例272

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-シアノメチル)カルバモイル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

2-カルボキシ-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(181.3mg)のジクロロメタン(10.0ml)溶液に室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(99.5mg)、アミノアセトニトリル 塩酸塩(32.0mg)、及びN-メチルモルホリン(0.114ml)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(50ml)で希釈し、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製した。この精製物をエタノール(5.0ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.50ml)を加え、室温にて30分間攪拌後、濃縮乾固し、標題化合物(77.6mg)を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3700-3200, 3016, 2927, 2800-2400, 1731, 1685, 1627, 1542, 1504, 1463, 1355, 1157.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30-4.80 (1

6.5H, m), 5.15 (0.5H, s), 5.55 (0.5H, d, $J=13.4\text{ Hz}$), 6.06 (0.5H, s), 7.01 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.72$, 0 Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.7$, 4.3 Hz), 7.77 (1H, s), 11.38 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 562 [(M+H) $^+$ -H, C 13], 564 [(M+H) $^+$ -H, C 13].

10 【1401】実施例273

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-シアノメチル-N-メチル)カルバモイル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

2-カルボキシ-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンおよびN-メチルアミノアセトニトリル塩酸塩より実施例272と同様の方法により標題化合物(98.0mg)を淡橙色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3700-3200, 3116, 3008, 2938, 2869, 2800-2300, 1662, 1627, 1544, 1502, 1463, 1411, 1353, 1157.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30-4.80 (19H, m), 5.25 (0.5H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 5.43 (0.5H, s), 7.05 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J=8.82$, 0 Hz), 7.46 (1H, dd, $J=13.4$, 8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 11.50-11.70 (1H, br m), 12.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z 576 [(M+H) $^+$ -H, C 13], 578 [(M+H) $^+$ -H, C 13].

【1402】実施例274

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル)インドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジンおよび5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボン酸リチウム塩から、実施例236と同様の方法により、標題化合物(235.1mg,)を淡黄色非晶質粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3700-3400, 3118, 2965, 2927, 2700-2400, 2246,

1693, 1621, 1546, 1502, 1469, 1355, 1160.

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.95-2.12 (1H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.45-2.95 (8H, m), 3.21-4.70 (10.5H, m), 4.79 (0.5H, s), 5.31 (0.5H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.54 (0.5H, s), 7.01 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 548 [(M+H) $^+$, C 135].

【1403】実施例275

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリノカルボニル)メチル]ピペラジン塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(モルホリノカルボニル)メチルピペラジンおよび5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例236と同様の方法により標題化合物(383.3mg)を淡橙色非晶質粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3800-3400, 3116, 2967, 2923, 2859, 1627, 1465, 1450, 1355, 1159.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30-2.90 (10H, m), 2.98-3.20 (1H, m), 3.23-3.85 (10H, m), 4.20-4.60 (4.5H, m), 5.05 (0.5H, s), 5.30 (0.5H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 5.78 (0.5H, s), 7.02 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 622 [(M+H) $^+$, C 135], 624 [(M+H) $^+$, C 137].

【1404】原料である1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(モルホリノカルボニル)メチルピペラジンは以下の方法により合成した。

【1405】<1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(モルホリノカルボニル)メチルピペラジン>1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-カルボキシメチルピペラジン(2.41g)のジクロロメタン(50ml)溶液に1-エチル-3-(3

ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(1.48g)及びモルホリン(1.40ml)を加え、室温下16時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(200ml)で希釈し、蒸留水、0.5規定塩酸、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄した。この溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し標題化合物(2.89g)を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 1.45, 1.46 (18H, each s), 2.20-3.10 (5H, m), 3.30-4.15 (11H, m), 4.59 (1H, s).

MS (FAB) m/z 414 (M+H) $^+$.

【1406】<3-[(モルホリノカルボニル)メチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(モルホリノカルボニル)メチルピペラジン(0.82g)のエタノール(10ml)溶液に飽和塩酸エタノール(30ml)を加えて室温下1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン(20ml)に懸濁しジソプロピルエチルアミン(1.40ml)及び、

(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(0.94g)を加えて室温下16時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(100ml)で希釈し、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)

に付し、標題化合物(0.63g)を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 2.30-2.50 (2H, m), 2.80-3.15 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.38-3.80 (9H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.52-7.60 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 567 [(M+H) $^+$, C 135], 569 [(M+H) $^+$, C 137].

【1407】実施例276

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジンおよび6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸

521

リチウム塩から、実施例232と同様の方法により、標題化合物(217.3mg)を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.02 (9H, s), 1.80-2.05 (2H, br m), 2.50-3.20 (6H, m), 2.89 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.25-3.42 (1H, m), 3.70-3.88 (2H, m), 4.00-4.10 (0.5H, m), 4.15-4.30 (1.5H, m), 4.55-4.65 (0.5H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 5.58 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.95-6.20 (0.5H, m), 6.98 (1H, s), 7.25-7.30 (1H, m), 7.32-7.48 (7H, m), 7.57-7.70 (5H, m), 10.67, 10.72, 11.14 (1H, each br s).

MS (FAB) m/z 804 [(M+H)⁺, C¹³], 806 [(M+H)⁺, C¹³].

【1408】原料の1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1409】<1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン>[1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニルピペラジン-2-イル)]酢酸(2.90g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(686mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(1.29g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.26g)、トリエチルアミン(2.33mL)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンと水を加え分液操作をおこなったのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3.7×12cm、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、標題化合物(3.12g, 99%)を無色泡状固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.40-1.50 (18H, m), 2.29 (1H, br s), 2.67-3.14 (10H, m), 3.81-4.12 (3H, m), 4.61 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 372 (M+H)⁺.

【1410】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン>1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン(742.9mg)のエタノール(10mL)溶液に飽和塩酸エタノール(20mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣をジクロ

522

ロメタン(20mL)に懸濁した。これにジイソプロピルエチルアミン(1.045mL)及び、1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(936.6mg)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(100mL)で希釈し、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(544.6mg)を黄色泡状物質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.15-2.60 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.97-3.17 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 7.22 (1H, br s), 7.35-7.48 (4H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz).

MS (FAB) m/z 525 [(M+H)⁺, C¹³], 527 [(M+H)⁺, C¹³].

【1411】原料である6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩は以下の方法により合成した。

【1412】<2-クロロ-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール>300mLのナスフラスコに2-クロロ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(参考例282)(5.19g)を加え、メタノール(50mL)に溶解し、濃塩酸(5mL)を加え加熱還流した。3時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去後飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン:クロロホルム=2:6:1)に付し、標題化合物(2.7g, 淡黄色固体)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.76 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.13-3.18 (2H, m), 3.56 (2H, s).

MS (FAB) m/z 188 [(M+H)⁺, C¹³], 190 [(M+H)⁺, C¹³].

【1413】<2-クロロ-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール>300mLのナスフラスコに2-クロロ-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(2.7g)を加え、メタノール(30mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(816mg)を加え室温で攪拌した。1時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去

後クロロホルムを加え飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）に付し、標題化合物

（2.89g, 無色油状物）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.91–2.08 (2H, m), 2.72–3.05 (4H, m), 4.23–4.28 (1H, m).

MS (FAB) m/z 190 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 192 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1414】<2-クロロ-6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール>300mLのナスフラスコに2-クロロ-6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール（2.8g）を加え、テトラヒドロフラン（50mL）に溶解し、イミダゾール

（1.47g）, tert-ブチルジフェニルシリルクロリド（4.35g）を加え室温で攪拌した。2日後反応を停止し、結晶を濾取後、溶媒を減圧下溜去し、クロロホルムを加え水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100g, 酢酸エチル：ヘキサン＝1：8）に付し、標題化合物（6.17g, 無色油状物）を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.04 (9H, s), 1.82–2.00 (2H, m), 2.58–2.76 (3H, m), 2.88–2.95 (1H, m), 4.17–4.23 (1H, m), 7.34–7.46 (6H, m), 7.60–7.68 (4H, m).

MS (FAB) m/z 428 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 430 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1415】<6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩>100mLの三口フラスコに2-クロロ-6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール（1g）を加えエーテル（15mL）に溶解し、-78℃に冷却後1.51M tert-ブチルリチウム（2.3mL）を加え攪拌した。更に1.51M tert-ブチルリチウム（1.15mL）を加えた後炭酸ガスをバブリングし、15分程してからバブリングを止め、反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで標題化合物（定量、淡黄色非晶質）を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.99 (9H, s), 1.83–1.92 (2H, m), 2.56–2.88 (4H, m), 4.19–4.24 (1H, m), 7.39–7.70 (10H, m).

【1416】実施例277

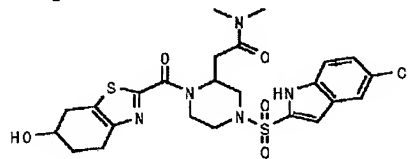
4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニ

ル]-2-[(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1417】

【化106】

10



1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン（320.2mg）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液に、1mol/1フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液（0.60mL）を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣に蒸留水とジクロロメタンを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル15g, ジクロロメタン：メタノール＝50：1→20：1）で精製し、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物（156.9mg, 70%）を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3388, 3212, 3021, 2927, 1627, 1533, 1504, 1459, 1413, 1357, 1307, 1159.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.75–1.93 (2H, m), 2.30–3.40 (14.5H, m), 3.48–3.62 (0.5H, m), 3.68–3.82 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.38 (0.5H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 4.95 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.00 (0.5H, s), 5.38 (0.5H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 5.82 (0.5H, s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 12.41 (1H, s). MS (FAB) m/z 566 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 568 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1418】実施例278

2-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピ

50

ペラジン

3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンおよび1-[6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩(332.7mg)、より実施例232と同様の方法により、標題化合物(410.6mg, 82%)を褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.02 (18H, each s), 1.80-2.05 (2H, br m), 2.30-3.90 (12H, m), 4.05-4.25 (1.5H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.05-5.15 (0.5H, m), 5.60-5.70 (0.5H, m), 5.85-6.10 (0.5H, m), 6.90 (1H, s), 7.27-7.47 (14H, m), 7.50-7.72 (11H, m), 8.76 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 1001 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【1419】原料である3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1420】<2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン2塩酸塩>2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン(8.20g)のメタノール(200ml)溶液に、濃塩酸(2.90ml)及び水酸化パラジウム(1.00g)を加えた。次いでこの懸濁液を、室温下水素雰囲気下で6時間、激しく攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固して、標題化合物(6.51g)を無色固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.96, 0.98, 1.01 (9H, each s), 1.75-1.97 (2H, m), 3.05-3.80 (9H, each s), 7.30-7.41 (2H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 7.60-7.72 (4H, m), 9.86 (2H, br s).

MS (FAB) m/z 369 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【1421】<3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン2塩酸塩(3.45g)のジクロロメタン(120ml)溶液にジソプロピルエチルアミン(5.44ml)を加え、室温で1時間攪拌した後、(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(3.35g)のジクロロメタン(80ml)溶液を滴下し、室温で18時間攪拌した。攪拌終了後、蒸留水及び、ジ

クロロメタンを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→20:1)で精製し、標題化合物(1.59g, 28%)を黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.98 (9H, s), 1.50-1.75 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=12.3, 10.1\text{ Hz}$), 2.85-3.05 (4H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 7.30-7.48 (11H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 8.01 (2H, dd, $J=8.4, 1.0\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 722 [$\text{M}+\text{H}$]⁺-H, C_{135} , 724 [$\text{M}+\text{H}$]⁺-H, C_{137} .

【1422】実施例279

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン2-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(404.6mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、1mol/1フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液(1.21ml)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物(179.5mg, 85%)を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3434, 3025, 2927, 2875, 1608, 1535, 1504, 1461, 1438, 1357, 1159.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.70-2.00 (4H, m), 2.30-3.30 (7H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.32-4.42 (0.5H, br m), 4.52 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.82 (0.5H, br s), 4.96 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 5.25-5.35 (0.5H, m), 5.60 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 12.39 (1H, s).

MS (FAB) m/z 525 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, C

527

 1^{35}], 5.27 [(M+H)⁺, C 1^{37}].

【1423】実施例280

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジンおよび1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸)リチウム塩から、実施例232と同様の方法により標題化合物を褐色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl₃) 1.02 (9H, s), 1.80-2.05 (2H, br m), 2.50-3.20 (8H, m), 3.10-3.25 (0.5H, m), 3.30-3.50 (0.5H, m), 3.55-3.70 (3H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.55-4.70 (0.5H, m), 5.22 (0.5H, br s), 5.73 (0.5H, br s), 6.05-6.20 (0.5H, m), 6.96 (1H, s), 7.27-7.50 (8H, m), 7.57-7.70 (5H, m), 9.11, 9.16 (1H, each br s).

MS (FAB) m/z 791 [(M+H)⁺, C 1^{35}], 793 [(M+H)⁺, C 1^{37}].

【1424】実施例281

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-(カルボキシメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン (180.0mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.60ml) を加え、室温下2日間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (178.1mg) を淡黄泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl₃) 0.97 (9H, s), 1.70-1.95 (2H, m), 2.30-3.00 (5H, m), 3.10-3.95 (6H, m), 4.23 (1H, br s), 4.33 (0.5H, br

528

s), 4.97 (0.5H, br s), 5.32 (0.5H, br s), 5.76 (0.5H, br s), 7.00 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.50 (8H, m), 7.53 (1H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, d, J=6.8Hz), 12.89 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 777 [(M+H)⁺, C 1^{35}], 779 [(M+H)⁺, C 1^{37}].

【1425】実施例282

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(モルホリノカルボニルメチル)ピペラジン

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-(カルボキシメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (175.6mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (6.1mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (31.1mg)、及びモルホリン (0.060ml) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (50ml) で希釈し、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=40:1→20:1) で精製し、標題化合物 (167.9mg) を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl₃) 1.02 (9H, s), 1.78-2.05 (2H, br m), 2.50-3.40 (7H, m), 3.50-3.85 (7H, m), 3.95-4.05 (0.5H, m), 4.12-4.30 (2H, m), 4.55-4.68 (0.5H, m), 4.95-5.03 (0.5H, m), 5.28-5.35 (0.5H, m), 5.58 (0.5H, br d, J=14.2Hz), 5.90-6.20 (0.5H, m), 6.99 (1H, s), 7.27-7.50 (8H, m), 7.57-7.80 (5H, m), 10.20 (0.5H, d, J=23.9Hz), 10.88 (0.5H, d, J=14.7Hz).

MS (FAB) m/z 846 [(M+H)⁺, C 1^{35}], 848 [(M+H)⁺, C 1^{37}].

【1426】実施例283

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]

529

ル] - 2 - (モルホリノカルボニルメチル) ピペラジン
1 - [(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ
- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾ
ール-2-イル) カルボニル] - 4 - [(5-クロロイン
ドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (モルホリノカ
ルボニルメチル) ピペラジンより実施例277と同様の
方法により、標題化合物を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3400-3300, 3133,
3021, 2923, 1623, 1533, 1457,
1357, 1159.

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.70-1.93 (2
H, m), 2.30-3.64 (17H, m), 3.6
8-3.82 (2H, m), 4.01 (1H, br
s), 4.36 (0.5H, d, $J=13.3\text{Hz}$),
4.94 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 5.02
(0.5H, s), 5.38 (0.5H, d, $J=1$
3.3Hz), 5.75-5.80 (0.5H, br
m), 7.01 (1H, s), 7.29 (1H, dd,
 $J=8.9, 1.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=$
8.9Hz), 7.74 (1H, d, $J=1.8\text{H}$
z), 12.40 (1H, s).

MS (FAB) m/z 608 [(M+H) $^+$, C
1 35], 610 [(M+H) $^+$, C1 37].

【1427】実施例284

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニ
ル] - 1 - [(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) カルボニ
ル] - 2 - [(メトキシカルボニル) メチル] ピペラジ
ン

1 - [(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ
- 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾ
ール-2-イル) カルボニル] - 4 - [(5-クロロイン
ドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(メトキシカ
ルボニル) メチル] ピペラジンから実施例277の方法
により標題化合物 (166.8mg) を無色粉末として
得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3399, 3021, 2927,
2854, 1735, 1619, 1533, 1506,
1159.

^1H NMR (CDCl $_3$) 1.95-2.15 (2H,
m), 2.50-3.25 (10H, m), 3.30-
3.95 (5H, m), 4.28 (1H, brs),
4.55-4.65 (0.5H, br m), 5.21
(0.5H, brs), 5.65-5.80 (0.5
H, br m), 6.15 (0.5H, br s),
6.95 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.30 (1
H, dd, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$), 7.35 (1
H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=$
1.9Hz), 9.05 (1H, d, $J=15.9\text{H}$
z).

530

MS (FAB) m/z 553 [(M+H) $^+$, C
1 35], 553 [(M+H) $^+$, C1 37].

HRMS (FAB) m/z 553.0988 (M+
H) $^+$ (計算値 C $_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 553.098
2).

【1428】実施例285

2 - (カルボキシメチル) - 4 - [(5-クロロイン
ドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-ヒドロキ
シ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾ
ール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (カルボキシメチル) - 4 - [(5-クロロイン
ドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-ヒドロキ
シ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾ
ール-2-イル) カルボニル] ピペラジン (104.1
mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に1規
定水酸化ナトリウム水溶液 (0.40ml) を加え、室
温下18時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (0.50
ml) を加え、蒸留水とジクロロメタンを加えて分液
後、有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して標題化合物
(63.3mg) を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3297, 3023, 2927,
1720, 1612, 1533, 1504, 1461,
1357, 1159.

^1H NMR (DMSO- d_3) 1.75-1.95 (2
H, m), 2.30-3.60 (7H, m), 3.65
-3.80 (4H, m), 4.02 (2H, brs),
4.32-4.45 (0.5H, br m), 4.90
-5.10 (1.5H, br m), 5.35-5.5
0 (0.5H, br m), 5.85 (0.5H, br
s), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d
d, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 7.47 (1H, d,
 $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=1.8\text{H}$
z), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z 539 [(M+H) $^+$, C
1 35], 541 [(M+H) $^+$, C1 37].

HRMS (FAB) m/z 539.0828 (M+
H) $^+$ (計算値 C $_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 539.082
6).

【1429】実施例286

2 - [2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)
エチル] - 1 - [(6-tert-ブチルジフェニルシ
リルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ
[d] チアゾール-2-イル) カルボニル] - 4 -
[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イ
ル) スルホニル] ピペラジン

3 - [2 - (tert-ブチルジフェニルシリルオキ
シ) エチル] - 1 - [(1-フェニルスルホニル-5-
トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スル
ホニル] ピペラジンおよび6-tert-ブチルジフェ

ニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例232と同様の方法により、標題化合物を淡黄色泡状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.27 (9H, s), 1.03 (18H, each s), 1.70-2.10 (2H, br m), 2.25-3.90 (12H, m), 4.05-4.30 (1.5H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.20 (0.5H, m), 5.60-5.70 (0.5H, m), 5.80-6.05 (0.5H, m), 6.93 (1H, s), 7.27-7.50 (14H, m), 7.52-7.72 (11H, m), 7.83 (1H, s), 8.69 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 1063 ($M+H$)⁺.

【1430】原料として用いた3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1431】<3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを>2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン二塩酸塩(実施例277)(3.05g)をジクロロメタン(100ml)及びジイソプロピルエチルアミン(4.80ml)に溶解した。氷冷下(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(2.46g)を加えて、室温で15時間攪拌した。攪拌終了後、ジクロロメタン、水を加えて分液操作し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(3%メタノール-ジクロロメタン)に付し、標題化合物(1.12g)をえた。

^1H NMR (CDCl_3) 0.25 (9H, s), 1.02 (9H, s), 1.50-1.65 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 7.35-7.45 (9H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.60-7.70 (5H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 784 ($M+H$)⁺.

【1432】および3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(1.09g)を淡黄色泡状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.25 (9H, s), 1.

6.0-1.65 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 546 ($M+H$)⁺.

【1433】実施例287

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン2-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンをを用いて実施例279と同様に、標題化合物を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3218, 3120, 3025, 2925, 2854, 2103, 1612, 1535, 1511, 1461, 1355, 1162.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.70-2.00 (4H, m), 2.30-3.27 (7H, m), 3.35-3.52 (2H, m), 3.58-3.80 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.32-4.45 (0.5H, br m), 4.53 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.82 (0.5H, br s), 4.96 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.60 (0.5H, br s), 7.04 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (ESI) m/z 515 ($M+H$)⁺.

【1434】実施例288

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン(299.4mg)のジメチルホルムアミドおよび1-[6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例232と同様の方法により、標題化合物を淡褐色泡状物質として得た。

533

^1H NMR (CDCl_3) 1.02 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.10-3.05 (8H, m), 3.10-4.15 (5H, m), 4.21 (1H, br s), 4.64 (0.5H, br d, $J=12.0\text{ Hz}$), 4.86 (0.5H, s), 5.75 (0.5H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 5.85-6.10 (0.5H, br m), 6.80-7.15 (3H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 7.52-7.70 (6H, m), 10.10-10.50 (1H, br m).

MS (ESI) m/z 813 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【1435】原料である4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1436】<1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン>ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(油性約60%, 51.7mg)のテトラヒドロフラン(10.0ml)懸濁液に0℃にてイミダゾール(70.4mg)を加え、室温で15分攪拌した。その溶液に1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブロモエチル)ピペラジン(393mg)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加え6時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、蒸留水とジクロロメタンを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g, ジクロロメタン:メタノール=40:1)に付し、標題化合物(218.5mg)を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.46, 1.47 (18H, each s), 1.85-2.20 (2H, br m), 2.70-3.10 (3H, br m), 3.80-4.20 (6H, m), 6.95 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【1437】<4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン> 1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン(0.90g)のエタノール(10ml)溶液に室温で飽和塩酸エタノール溶液(10ml)を加え30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣をジクロロメタン(10ml)に懸濁した。ジイソプロピルエチルアミン(2.06ml)を加え室温で30分攪拌した後、(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(1.11g)を加えて2日間攪拌した。反応液をジクロロメタン(50ml)で

534

希釈し、蒸留水、飽和重曹水、蒸留水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, ジクロロメタン:メタノール=100:1→50:1→20:1)で精製し、標題化合物(0.46g,)を黄色泡状物質として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.65-1.77 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.70 (1H, d, $J=12.5$, 9.5 Hz), 2.85-3.10 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, dd, $J=8.6$, 1.2 Hz), 8.22 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 534 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, C135].

【1438】実施例289

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジン(210.0mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、1.0mol/1フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液(0.39ml)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣に蒸留水とジクロロメタンを加え分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)で精製した。この精製物をエタノール(3.0ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.50ml)を加え、30分間攪拌後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物(126.6mg)を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3388, 3106, 2917, 2800-2300, 2246, 1619, 1544, 1504, 1465, 1423, 1355, 1307, 1274, 1230, 1159.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.50-1.95 (4H, m), 2.15-3.82 (10H, m), 3.97-4.10 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.47-4.52 (0.5H, m), 4.68-4.77 (0.5H, m), 5.55-5.67

535

(0.5H, m), 5.75-5.90 (0.5H, m), 7.01 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60-7.85 (3H, m), 9.10 (1H, s), 12.47 (1H, s), 14.53 (1H, br s).

MS (ESI) m/z 575 [(M+H)⁺, C¹³], 577 [(M+H)⁺, C¹³].

【1439】実施例290

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-[(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(5-トリメチルシリルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン
3-[2-(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]-および1-[6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩から実施例232と同様の方法により、標題化合物を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.26 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.78-2.05 (2H, br m), 2.55-3.40 (15H, m), 3.68-3.83 (1H, m), 3.98-4.10 (0.5H, m), 4.05-4.25 (1.5H, m), 4.54-4.65 (0.5H, m), 5.02-5.10 (0.5H, m), 5.50-5.60 (0.5H, m), 5.95-6.20 (0.5H, m), 7.00 (1H, s), 7.27-7.50 (8H, m), 7.57-7.70 (4H, m), 8.82 (1H, s).
MS (ESI) m/z 866 (M+H)⁺.

【1440】原料である3-[2-(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1441】<1, 4-ジベンジル-2-(ジメチルアミノカルボニルメチル)ピペラジン>1, 4-ジベンジル-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (20.1g) をメタノール (100ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (4.90g) / 水 (50ml) 溶液を加え、5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さに濃塩酸 (10ml) および水 (50ml) を加え、更にメタノールを加えて完全に溶解した後、溶媒を減圧下留去し、カルボン酸体の粗精製物 (24.6g) を得た。次いで、この粗精製物の一部 (23.7g) を、N, N-ジメチルホルムアミド (200ml) およびジイソプロピルエチルアミン (30.3ml, 2.2. 50

536

3g) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (4.73g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (11.0g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.53g) を加え、室温で66.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残さに水、ジクロロメタンを加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン→1%~10%メタノール-ジクロロメタン) に付し、標題化合物 (10.3g, 黄色油状物) を得た。
¹H NMR (CDCl₃) 2.35-2.50 (4H, m), 2.50-2.85 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.35-3.60 (4H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺.

【1442】<3-(ジメチルアミノカルボニルメチル)-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>1, 4-ジベンジル-2-(ジメチルアミノカルボニルメチル)ピペラジン (5.01g) をメタノール (150ml)、濃塩酸 (2.40ml) に溶解し、この反応液に水酸化パラジウム (350mg) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下水素雰囲気下で3.5時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (160ml) 及びトリエチルアミン (8.00ml, 5.81g)、氷冷下 (1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニルクロリド (5.18g) を加えて、0℃から徐々に室温まで昇温しながら14時間攪拌した。水を加えて分液操作し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン→2%~5%メタノール-ジクロロメタン) に付し、標題化合物 (4.41g, 淡黄色非晶質) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.25 (9H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS (ESI) m/z 587 (M+H)⁺.

【1443】実施例291

4-[(5-エチルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニ

ル] ピペラジン

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-[(N, N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(5-トリメチルシリルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンから実施例279と同様の方法により、標題化合物を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3434, 3399, 3282, 3120, 3021, 2927, 2854, 2103, 1627, 1459, 1357, 1162.

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.74-1.95 (4H, m), 2.30-3.65 (15H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.03 (2H, br s), 4.35-4.45 (0.5H, br m), 4.95 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 4.97-5.10 (0.5H, br m), 5.31-5.45 (0.5H, br m), 5.81 (0.5H, br s), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=8.6, 1.3\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 556 (M+H) $^+$.

【1444】実施例292

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル]メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 N-メチルエタノールアミンおよび2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンをを用いて実施例272と同様の方法により標題化合物を淡黄色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3500-3300, 3114, 2923, 2800-2400, 1735, 1623, 1544, 1502, 1465, 1355, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30-3.85 (18H, m), 2.91 (3H, s), 4.30-4.45 (2H, m), 4.50-4.75 (1.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.25-5.40 (0.5H, m), 5.68-5.80 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8.9, 1.7\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 11.11 (1H, br s), 12.45 (1H, s).

FAB-MS m/z 595 [(M+H) $^+$, C 13], 597 [(M+H) $^+$, C 13].

【1445】実施例293

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 N, O-ジメチルエタノールアミンおよび2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンから実施例272と同様の方法により、標題化合物を淡黄色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3500-3200, 3107, 2925, 2700-2400, 1627, 1544, 1502, 1465, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.30-3.82 (21H, m), 2.82 (3H, s), 3.21, 3.22, 3.23, 3.27 (6H, each s), 4.30-4.50 (2H, m), 4.55-4.75 (0.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.28-5.38 (0.5H, m), 5.65-5.75 (0.5H, m), 6.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 11.23 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

FAB-MS m/z 609 [(M+H) $^+$, C 13], 611 [(M+H) $^+$, C 13].

【1446】実施例294

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 2塩酸塩

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例236と同様の方法により標題化合物を淡橙色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3388, 3099, 3010, 2952, 2925, 2856, 2800-2300, 1731, 1616, 1575, 1544, 1463, 1355, 1159.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.15-2.45 (2H, br m), 2.2.60-2.75 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.05-3.85 (8H, br m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.30-4.85 (2.5H, m), 5.35-5.

5.5 (1H, m), 5.65-5.75 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.9, 1.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.60-7.90 (3H, m), 9.02, 9.12 (1H, each s), 12.47 (1H, br s).

MS (FAB) m/z 574 [(M+H)⁺, C¹³], 576 [(M+H)⁺, C¹³].

HRMS (FAB) m/z 574.1464 (M+H)⁺ (計算値 C₂₅H₂₉ClN₇O₃S₂ 574.1462).

【1447】実施例295

1-[5-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドール-2-イル]スルホニル-4-[5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

(0.154 g, 0.420 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液に4規定塩酸/ジオキサン (5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、メタノールで3回、エーテルで3回共沸した。得られた1-[5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンにジクロロメタン (10 ml) を加え、0℃に冷却した後、トリエチルアミン (2.5 ml)、先程の5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドール (0.645 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を加え、0℃で1時間、室温で1日間攪拌した。反応液を水で薄め、分離後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40A、ジクロロメタン/メタノール=1/0-100/1-50/1-10/1) により精製を行い、標題化合物 (0.135 g,) を淡褐色非晶質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.06 (9H, s), 1.19-1.25 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.78-2.81 (2H, m), 2.87-2.90 (2H, m), 3.29 (2H, broad), 3.36 (2H, broad), 3.67 (2H, s), 3.84 (2H, broad), 4.38-4.42 (2H, m), 4.50 (2H, broad), 6.88 (1H, s), 7.34-7.35 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=0.9$ Hz).

MS (ESI) m/z 596 [(M+H)⁺, C¹³], 598 [(M+H)⁺, C¹³].

【1448】原料である5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドールは以下の方法により合成した。

【1449】<5-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]-2-オキシインドール>5-クロロ-2-ニトロフェニル酢酸 (1.26 g), 白金-活性炭素 (Pt 5%, 38 mg)、ジメチルスルホキシド (0.505 ml) の95%水性エタノール (63 ml) 懸濁液を水素雰囲気下で5時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残さに水 (30 ml)、硫酸 (0.75 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。生じた固体を濾取し、水で洗うことにより、5-クロロ-1-ヒドロキシオキシインドールを含む粗生成物を得た。得られた粗生成物および2-(トリメチルシリル)エタノール (0.575 ml)、トリフェニルホスフィン (1.05 g) のジクロロメタン (20 ml) 懸濁液を0℃に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル (0.630 ml) を加え、徐々に室温に戻しながら5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B、酢酸エチル/ヘキサン=0/1-1/9) により精製を行い、標題化合物 (0.235 g) を無色綿状固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.05 (9H, s), 1.15-1.19 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.22-4.26 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.21 (1H, broad), 7.26-7.29 (1H, m).

MS (FAB) m/z 284 [(M+H)⁺, C¹³], 286 [(M+H)⁺, C¹³].

【1450】<5-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドール>5-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]-2-オキシインドール (0.232 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を-78℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液, 1.30 ml) を5分間にわたって加え、1時間半攪拌した。10%塩酸 (10 ml) を加え、エーテルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製を行い、標題化合物 (0.179 g) を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.05 (9H, s), 1.13-1.17 (2H, m), 4.25-4.29 (2H, m), 6.28 (1H, dd, $J=0.9, 3.4$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=1.8, 8.8$ Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

MS (FAB) m/z 268 [(M+H)⁺, C

1³⁵], 270 [(M+H)⁺, C1³⁷].

【1451】<5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドール> 5-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドール(0.173g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を-78℃に冷却し、tert-ブチルリチウム(1.54Mペンタン溶液, 0.500ml)を少しずつ加えた後、-20℃まで昇温した。再び-78℃に冷却した後、亜硫酸ガスを20分間にわたり導入した。0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにヘキサンを加え、再び減圧下濃縮した。残さにジクロロメタン(10ml)を加え、0℃に冷却した後、N-クロロコハク酸イミド(0.103g)を加え、0℃で1時間、室温で2時間攪拌した。反応液にジクロロメタンと水を加え、分離後、水層をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を合わせ、減圧下濃縮後、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40A、ヘキサン)を行なうことにより粗製の標題化合物を得た。

【1452】原料である1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1453】<1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン> 1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル(0.372g)、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(0.453g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.270g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液を0℃に冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.383g)を加え、0℃で1時間、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルと水で薄め、分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40B、メタノール/ジクロロメタン=1/25)により精製を行い、標題化合物(0.338g)を淡褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.81-2.84 (2H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 3.50-3.53 (4H, m), 3.70-3.71 (2H, m), 3.74 (2H, broad), 4.37 (2H, broad).

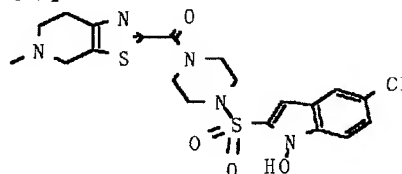
MS (FAB) m/z 367 (M+H)⁺.

【1454】実施例296

1-[(5-クロロ-1-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1455】

【化107】



1-[[5-クロロ-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]インドール-2-イル]スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(0.135g)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 0.230ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を室温で減圧下濃縮した。残さをエーテルと酢酸エチル、水で薄め、分離後、有機層を飽和食塩水で洗った。硫酸ナトリウムで乾燥後、室温で減圧下濃縮した。残さをエーテルで2回洗い、酢酸エチルに溶解した後、水で3回、飽和食塩水で1回洗った。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残さをエーテルで3回洗うことにより、標題化合物(81.7mg)を淡褐色粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3436, 2925, 2856, 2792, 1735, 1623, 1542, 1473, 1450, 1359, 1278, 1247, 1220, 1162, 1103, 1056, 995, 943, 885, 850, 796, 755, 711.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.37 (3H, s), 2.71-2.74 (2H, m), 2.78-2.79 (2H, m), 3.33 (4H, broad), 3.63 (2H, s), 3.73 (2H, broad), 4.40 (2H, broad), 6.94 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.74 (1H, d, J=1.9 Hz).

MS (ESI) m/z 496 [(M+H)⁺, C1³⁵], 498 [(M+H)⁺, C1³⁷].

【1456】実施例297

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(2-オキソ

543

ピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例236と同様の方法により淡黄色粉末の標題化合物を得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3396, 3106, 2925, 2867, 1660, 1619, 1544, 1502, 1465, 1355, 1307, 1272, 1230, 1159, 1120, 1095, 1058, 1014, 952, 916, 877, 809, 742.

^1H NMR (DMSO- d_6) 1. 89-1. 92 (4H, m), 2. 12-2. 20 (2H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 09-3. 19 (5H, m), 3. 41-3. 49 (2H, m), 3. 69-3. 81 (4H, m), 4. 41 (2H, broad), 4. 63-4. 72 (2H, m), 4. 71 (1H, broad), 5. 34-5. 37 (1H, m), 7. 01 (1H, s), 7. 28-7. 31 (1H, m), 7. 47 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 75 (1H, s), 12. 42 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 [(M+H) $^+$, C_{13}^{H}], 593 [(M+H) $^+$, C_{13}^{H}].

【1457】原料として用いた1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1458】<1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシルオキシエチル) ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン(5. 05 g)、塩化p-トルエンスルホニル(4. 34 g,) のジクロロメタン(200ml) 溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(11. 0ml) を滴下した。0℃で1時間、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40D、酢酸エチル/ヘキサン=1/4-1/1)により精製し、標題化合物(4. 82 g)を無色固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 2981, 2863, 1681, 1596, 1479, 1421, 1392, 1369, 1355, 1336, 1297, 1278, 1245, 1232, 1187, 1174, 1135, 1110, 1097, 1004, 970, 933, 890, 858, 821, 765.

^1H NMR (CDCl $_3$) 1. 44 (18H, s), 1. 78-1. 84 (1H, m), 1. 94 (1H, broad), 2. 44 (3H, s), 2. 86 (3H, broad), 3. 85 (2H, broad), 3. 9

544

7-4. 07 (3H, m), 4. 21 (1H, broad), 7. 33 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7. 77 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 485 (M+H) $^+$.

【1459】<1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン>水素化ナトリウム(60% oil, 42. 0mg) のテトラヒドロフラン(20ml) 懸濁液に-ピロリドン(76. 01)、N, N-ジメチルホルムアミド(20ml) を加え、50℃で50分間攪拌した。1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシルオキシエチル) ピペラジン(0. 484 g)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1-1/0)により精製し、標題化合物(0. 256 g)を無色固体として得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 1. 46 (10H, s), 1. 47 (8H, s), 1. 74 (2H, broad), 1. 98-2. 06 (2H, m), 2. 35-2. 39 (2H, m), 2. 77 (1H, broad), 2. 93 (2H, broad), 3. 15 (1H, broad), 3. 29-3. 35 (1H, m), 3. 44 (2H, broad), 3. 89 (2H, broad), 4. 02 (2H, broad, $J=13.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 398 (M+H) $^+$.

【1460】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン(0. 256 g) のジクロロメタン(10ml) 溶液にトリフルオロ酢酸(2ml) を加え、室温で3時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンで3回、ジクロロメタンで3回共沸することにより2-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン・トリフルオロ酢酸塩を無色粉末として得た。得られた2-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン・トリフルオロ酢酸塩とトリエチルアミン(0. 270ml) のジクロロメタン(30ml) 溶液を0℃に冷却し、5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-フェニルスルホニルインドール(0. 238 g)を加え、徐々に室温に戻しながら1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40B、メタノール/ジクロロメタン=

545

1/50-1/20-1/10)により精製し、標題化合物(0.126g)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.47-1.72 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.31-2.45 (2H, m), 2.65-2.80 (3H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.27-3.33 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 3.80 (1H, d, J=10.7 Hz), 7.37 (1H, s), 7.40-7.45 (3H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.99-8.01 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=9.0 Hz).

MS (FAB) m/z 551 [(M+H)⁺, C¹³], 553 [(M+H)⁺, C¹³].

【1461】実施例298

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例236と同様の方法により標題化合物を黄褐色非晶質固体として得た。得られた固体を1規定塩酸エタノール溶液で処理し、エタノール-ジクロロメタン-ヘキサンを用いて固化した。

IR (KBr) cm⁻¹ 3085, 3010, 2925, 1619, 1544, 1504, 1465, 1353, 1307, 1270, 1236, 1159, 1122, 1097, 1060, 1045, 1018, 952, 935, 916, 875, 809, 742.

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.62-0.64 (4H, m), 1.49 (1H, broad), 1.91-2.02 (3H, m), 2.57 (1H, broad), 2.90 (3H, s), 3.06 (4H, broad), 3.20-3.22 (2H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 4.41 (2H, broad), 4.66-4.75 (2H, m), 5.33-5.67 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.9, 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=1.7 Hz), 12.45-12.47 (1H, m).

MS (FAB) m/z 591 [(M+H)⁺, C¹³], 593 [(M+H)⁺, C¹³].

【1462】原料として用いた1-[(5-クロロ-1

546

フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1463】<2-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]-1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシルオキシエチル)ピペラジン(0.808g, 1.66mmol)、アジ化ナトリウム(0.540g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)懸濁液を90℃で3時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルと水で薄め、分離後、有機層を水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた2-(2-アジドエチル)-1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンのメタノール(20ml)溶液に10%パラジウム炭素触媒Wet(62.0mg)を加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。さらに10%パラジウム炭素触媒Wet(62.0mg)を加え、水素雰囲気下で1時間半攪拌した。反応液を濾過後、減圧下濃縮した。得られた2-(2-アミノエチル)-1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンおよびシクロプロパンカルボン酸(0.131ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.228g)のジクロロメタン(25ml)溶液を0℃に冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.325g)を加え、徐々に室温に戻しながら16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、1規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物(0.654g)を淡黄色非晶質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.69-0.73 (2H, m), 0.93-0.96 (2H, m), 1.35-1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.78-1.84 (1H, m), 2.52 (1H, broad), 2.78 (1H, broad), 2.88-2.95 (2H, m), 3.02 (1H, broad), 3.85 (3H, broad), 4.04 (1H, broad), 4.21 (1H, broad), 6.84 (1H, broad).

【1464】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]ピペラジン>2-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]-1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(0.649g)に4規定塩酸/ジオキサン(10ml)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた2-[2-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]エチル]ピペラジンにジクロロメタン(25ml)を加え、0℃に冷

却した後、トリエチルアミン (0.680 ml)、5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-フェニルスルホニルインドール (0.605 g) を加え、徐々に室温に戻しながら1日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (使用カラム: S1-40B、メタノール/ジクロロメタン=1/20) により精製し、標題化合物 (0.285 g) を黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.69-0.76 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 1.30-1.36 (1H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J=10.1, 12.3 Hz), 2.76-2.88 (2H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.69-3.72 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.14 (1H, broad), 7.38 (1H, s), 7.40-7.46 (3H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz).

MS (FAB) m/z 551 [(M+H)⁺, C¹³], 553 [(M+H)⁺, C¹³].

【1465】実施例299

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[[[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から実施例236と同様の方法により黄色非晶質固体の標題化合物を得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3247, 3085, 3010, 2923, 2861, 1619, 1544, 1502, 1465, 1421, 1355, 1307, 1270, 1197, 1159, 1122, 1095, 1058, 1018, 950, 931, 916, 877, 809, 742.

¹H NMR (DMSO-d₆) 0.39-0.85 (4H, m), 1.17-1.48 (2H, m), 2.57-2.71 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.04-3.32 (4H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 4.29-4.83 (3H, m), 5.32-5.72 (1H, m), 7.03 (1H, broad

d, J=7.5 Hz), 7.30 (1H, broad d, J=6.8 Hz), 7.49 (1H, broad d, J=7.8 Hz), 7.75 (1H, broad d), 8.13-8.19 (1H, m), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 577 [(M+H)⁺, C¹³], 579 [(M+H)⁺, C¹³].

【1466】原料として用いた1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[[[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1467】<2-(アミノメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン>2-シアノ-1, 4-ジベンジルピペラジン (10.4 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (4.10 g) を15分間にわたって加え、その後室温で1時間半攪拌した。反応液に少量の水と硫酸ナトリウムを加え、濾過後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物 (10.9 g) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.15-2.21 (1H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 2.58-2.61 (1H, m), 2.69-2.71 (1H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J=5.6, 13.4 Hz), 3.26 (1H, d, J=3.4 Hz), 3.44-3.52 (2H, m), 4.04 (1H, d, J=13.4 Hz), 7.22-7.31 (10H, m).

MS (FAB) m/z 296 (M+H)⁺.

【1468】<2-[[[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]メチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン>2-(アミノメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン (0.477 g)、シクロプロパンカルボン酸 (0.127 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.217 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を0℃に冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.308 g) を加え、0℃で1時間、室温で23時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回、水で2回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物 (0.548 g) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.71-0.73 (2H, m), 0.92-0.94 (2H, m), 1.30-1.34 (1H, m), 2.25-2.37 (3H, m), 2.57-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.80-2.84 (1H, m), 3.34 (1H, d, J=13.4 Hz), 3.39-3.57 (4H, m), 3.96 (1H, d, J=13.4 Hz), 6.39 (1H, broad),

7. 22-7. 37 (10H, m).

MS (FAB) m/z 364 (M+H)⁺.

【1469】<1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-

[[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル] ピペラジン>2- [[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル] -1, 4-ジベンジルピペラジン (0. 5

36 g) のメタノール (25 ml) 溶液に濃塩酸 (0. 3 ml)、水酸化パラジウム (52. 0 mg) を加え、

水素雰囲気下で3時間攪拌した。水酸化パラジウムを濾

去し、メタノールと少量のトリエチルアミンで洗い、母

液を減圧下濃縮した。得られた2- [[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] メチル] ピペラジンをジクロロ

メタン (30 ml) に溶解し、0℃に冷却した後、トリ

エチルアミン (0. 6 ml)、5-クロロ-2-クロロ

スルホニル-1-フェニルスルホニルインドール (0. 544 g) を加え、徐々に室温に戻し、21時間半攪拌

した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食

塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し

た。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムク

ロマトグラフィー (SI-40B、メタノール/ジクロ

ロメタン=1/25) により精製し、標題化合物 (0. 399 g) を黄色非晶質固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3396, 3289, 3072,

3008, 2919, 2854, 1652, 1519,

1479, 1448, 1386, 1349, 1224,

1186, 1159, 1135, 1112, 1089,

1074, 1020, 998, 941, 833, 72

8, 713. ¹H NMR (CDCl₃) 0. 70-0. 75 (2H, m), 0. 91-0. 96 (2H, m),

1. 30-1. 36 (1H, m), 2. 75-2. 80 (1H, m), 2. 85-2. 92 (1H, m), 2. 95-3. 08 (3H, m), 3. 25-3. 36 (2H, m), 3. 70-3. 75 (2H, m), 5. 97 (1H, broad), 7. 38-7. 46 (4H, m), 7. 51-7. 57 (2H, m), 7. 99-8. 02 (2H, m), 8. 21 (1H, d, J=9. 3 Hz).

MS (FAB) m/z 537 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 539 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1470】実施例300

4- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4

-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から、実施例232と同様の方法により標題化合物を淡褐色非晶質固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 2. 07-2. 21 (2H, m), 2. 33-2. 51 (2H, m), 2. 67-2. 76 (1H, m), 2. 90 (3H, s), 3. 10 (3H, broad), 3. 40-3. 85 (5H, m), 4. 01-4. 25 (2H, m), 4. 40-4. 96 (1H, m), 5. 34-5. 85 (1H, m), 6. 26-6. 31 (1H, m), 6. 69-7. 09 (3H, m), 7. 27-7. 34 (1H, m), 7. 46-7. 53 (1H, m), 7. 58-7. 66 (1H, m), 7. 74-7. 78 (1H, m), 7. 95-8. 00 (1H, m), 12. 41-12. 56 (1H, m). MS (FAB) m/z 668 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 670 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1471】原料である1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1472】<1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] ピペラジン>1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (0. 660 g)、ウンベリフェロン (0. 324 g)、トリフェニルホスフィン (0. 577 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (0. 350 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B、酢酸エチル/ヘキサン=1/2) により精製し、標題化合物と副生成物の混合物 (1. 22 g) を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1. 38 (9H, s), 1. 47 (9H, s), 1. 94-1. 99 (1H, m), 2. 11-2. 16 (1H, m), 3. 01 (2H, broad), 3. 97-4. 05 (6H, broad), 4. 42 (1H, broad), 6. 24 (1H, d, J=9. 3 Hz), 6. 77 (1H, d, J=2. 3 Hz), 6. 81 (1H, dd, J=8. 5, 2. 3 Hz), 7. 35 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 62 (1H, d, J=9. 3 Hz).

MS (FAB) m/z 474 M⁺.

【1473】<1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] ピペラジン>1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) -2- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] ピペラジン (2. 00 mmol) のジクロロメタン (2

551

0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンで3回、ジクロロメタンで3回共沸させることにより残留物 (2- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] ピペラジントリフルオロ酢酸) を無色粉末として得た。得られた残留物とトリエチルアミンのジクロロメタン (75 ml) 溶液を0℃に冷却し、5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-フェニルスルホニルインドール (0.706 g) を加え、0℃で1時間、室温で1日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、生じた固体を濾取することにより標題化合物

(0.301 g) を無色固体として得た。また、濾液を、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B、メタノール/ジクロロメタン=1/50-1/20) により精製し、標題化合物 (55.0 mg) を黄白色固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3318, 2940, 2896, 1735, 1610, 1506, 1434, 1384, 1349, 1326, 1276, 1228, 1157, 1137, 1120, 1089, 1045, 1029, 995, 956, 892, 835, 800, 763, 736, 725, 711.

^1H NMR (CDCl_3) 1.81-1.97 (2H, m), 2.75 (1H, dd, $J=9.9, 12.3\text{ Hz}$), 2.88-3.10 (4H, m), 3.73-3.76 (1H, m), 3.87 (1H, broad d, $J=11.2\text{ Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.25 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 6.78-6.80 (2H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39-7.45 (4H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.99-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 628 [(M+H) $^+$, C^{135}], 630 [(M+H) $^+$, C^{137}].

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{O}$. $1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として

計算値: C, 54.90; H, 4.15; Cl, 6.68; N, 6.60; S, 10.07.

分析値: C, 54.83; H, 4.13; Cl, 6.72; N, 6.54; S, 10.05.

【1474】実施例301

4- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- [2- [(クマリン-7-イル) オキシ] エチル] 1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩
4- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- [2- [(クマリン

552

-7-イル) オキシ] エチル] 1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジンを実施例270と同様に処理し、標題化合物を得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3396, 2917, 1727, 1708, 1610, 1554, 1506, 1465, 1403, 1353, 1307, 1280, 1230, 1201, 1157, 1122, 1095, 1058, 1045, 1016, 995, 952, 931, 916, 890, 835, 809, 748.

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}_2$. 1.4HCl . $5\text{H}_2\text{O}$. 4hexane として

計算値: C, 51.38; H, 5.16; Cl, 10.90; N, 8.97; S, 8.21.

分析値: C, 51.49; H, 5.02; Cl, 10.75; N, 9.02; S, 8.01.

【1475】実施例302

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) メチル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3- [(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) メチル] ピペラジン および5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から実施例236と同様の方法により、標題化合物を淡黄色固体として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3118, 2923, 1739, 1621, 1544, 1502, 1465, 1442, 1357, 1309, 1270, 1232, 1160, 1124, 1095, 1056, 1006, 956, 914, 877, 809, 759, 742, 705.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.66-2.72 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03-3.16 (3H, m), 3.25-3.27 (3H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.66-3.82 (5H, m), 3.94-4.10 (1H, m), 4.21-4.38 (2H, m), 4.66-4.99 (1H, m), 5.32-5.77 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) m/z 579 [(M+H) $^+$, C^{135}], 581 [(M+H) $^+$, C^{137}].

HRMS (FAB) m/z 579.1240 (M+H) $^+$ (計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}_2$ 579.1251).

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}_2$. 1HCl . $1\text{H}_2\text{O}$.

5 EtOHとして

計算値: C, 45.73; H, 5.07; N, 12.80.

分析値: C, 45.82; H, 5.19; N, 12.57.

【1476】原料である1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)メチル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1477】<2-[[[(2-クロロエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン>2-(アミノメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン(0.570g)のジクロロメタン(40ml)溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸2-クロロエチル

(0.200ml)のジクロロメタン(20ml)溶液をゆっくり加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回、水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物

(0.795g)の粗生成物を黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.24-2.35 (3H, m), 2.53 (1H, broad), 2.64-2.66 (2H, m), 2.77-2.80 (1H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.42-3.55 (3H, m), 3.67 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.95 (1H, d, J=12.9 Hz), 4.30 (1H, t, J=5.6 Hz), 5.59 (1H, broad), 7.21-7.37 (10H, m).

【1478】<1, 4-ジベンジル-2-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)メチル]ピペラジン>水素化ナトリウム(79.0mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に、2-[[[(2-クロロエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン(1.92mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(7ml)溶液を20分間にわたって滴下し、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルと水で薄め、分離後、有機層を水、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物(0.745g)の粗生成物を黄褐色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.32-2.47 (4H, m), 2.56-2.59 (1H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J=5.0, 14.3 Hz), 3.94 (1H, d, J=13.4 Hz), 4.15-4.20 (1H, m), 7.21-7.30 (10H, m).

MS (FAB) m/z 366 (M+H)⁺.

【1479】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスル

ホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-

[(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)メチル]ピペラジン>1, 4-ジベンジル-2-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)メチル]ピペラジン(1.92mmol)のメタノール(30ml)溶液に濃塩酸(0.45ml)、水酸化パラジウム(76.0mg)を加え、水素雰囲気下で3時間半攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、メタノールと少量のトリエチルアミンで洗い、母液を減圧下濃縮した。得られた2-[(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)メチル]ピペラジンにジクロロメタン(40ml)を加え、0℃に冷却した後、トリエチルアミン(0.9ml)、5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-フェニルスルホニルインドール(0.714g)を加え、徐々に室温に戻し、20時間半攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40B、メタノール/ジクロロメタン=1/25)により精製し、標題化合物(0.427g)を淡黄色非晶質固体として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3451, 2915, 2857, 1747, 1583, 1517, 1482, 1448, 1386, 1351, 1268, 1222, 1186, 1159, 1137, 1114, 1089, 1074, 1047, 1022, 998, 835, 813, 761, 728, 713.

¹H NMR (CDCl₃) 2.72-2.78 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 2.95-3.13 (3H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.59-3.71 (3H, m), 3.85 (1H, broad d, J=9.4 Hz), 4.35 (2H, t, J=8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.41-7.47 (3H, m), 7.54-7.58 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=9.0 Hz).

MS (FAB) m/z 539 [(M+H)⁺, C₁₃], 541 [(M+H)⁺, C₁₃].

【1480】実施例303

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジン塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩から実施例

555

236と同様の方法により、淡黄色固体の標題化合物を得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3399, 2925, 1666, 1623, 1544, 1502, 1465, 1421, 1357, 1309, 1272, 1234, 1160, 1128, 1097, 1060, 1020, 956, 916, 877, 811, 740, 700.

^1H NMR (DMSO- d_6) 1.17-1.23 (1H, m), 1.47-1.93 (2H, m), 2.00-2.21 (2H, m), 2.67-2.71 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.03-3.31 (5H, m), 3.66-3.81 (5H, m), 3.93-4.05 (1H, m), 4.15-4.40 (2H, m), 4.65-4.96 (1H, m), 5.23-5.80 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 12.47 (1H, broad).

MS (FAB) m/z 577 [(M+H) $^+$, C^{135}], 579 [(M+H) $^+$, C^{137}].

【1481】原料である1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1482】<2-[(4-クロロブチリル)アミノメチル]-1,4-ジベンジルピペラジン>2-(アミノメチル)-1,4-ジベンジルピペラジン(0.669g)のジクロロメタン(25ml)溶液を0℃に冷却し、4-クロロブチリルクロリド(0.250ml)のジクロロメタン(25ml)溶液を15分間にわたって滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回、水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物(0.851g)を黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 2.05-2.10 (2H, m), 2.24-2.34 (4H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 2.66-2.69 (1H, m), 2.76 (1H, broad), 2.85 (1H, broad), 3.40-3.54 (4H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.92-3.95 (1H, m), 7.23-7.36 (10H, m).

MS (FAB) m/z 400 [(M+H) $^+$, C^{135}], 402 [(M+H) $^+$, C^{137}].

【1483】<1,4-ジベンジル-2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジン>水素化ナトリウム(85.0mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)懸濁液に、2-[(4-クロロブチリル)アミノメチル]-1,4-ジベンジルピペラジン

556

(0.846g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を1時間にわたって滴下し、室温で17時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルと水で薄め、分離後、有機層を水、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮を行うことにより標題化合物(0.704g)を褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.85-1.93 (2H, m), 2.24-2.36 (5H, m), 2.43-2.57 (2H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.36-3.55 (5H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.96 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 7.20-7.37 (10H, m).

MS (FAB) m/z 364 (M+H) $^+$.

【1484】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-

[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジン>1,4-ジベンジル-2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジン(0.700g)

のメタノール(30ml)溶液に濃塩酸(0.45ml)、水酸化パラジウム(82.0mg)を加え、水素雰囲気下で5時間半攪拌した。水酸化パラジウムを濾去し、メタノールと少量のトリエチルアミンで洗い、母液を減圧下濃縮した。得られた2-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ピペラジンをジクロロメタン(40ml)に溶解し、0℃に冷却した後、トリエチルアミン(0.9ml)、5-クロロ-2-クロロスルホニル-1-フェニルスルホニルインドール(0.703g)を加え、0℃で1時間、室温で13時間半攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(SI-40B、メタノール/ジクロロメタン=1/25)により精製し、標題化合物(0.365g)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.99-2.07 (2H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J=9.9, 12.3\text{Hz}$), 2.80-2.86 (1H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 3.37-3.50 (3H, m), 3.69 (1H, broad d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.80 (1H, broad d, $J=11.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.98-8.01 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z 537 [(M+H) $^+$, C^{135}], 539 [(M+H) $^+$, C^{137}].

【1485】実施例304

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンおよび2-クロロスルホニル-6-トリメチルシリルエチルベンゾ[b]チオフェンを用いて実施例 10 295と同様に淡褐色粉末の標題化合物を得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3064, 3029, 2946, 2867, 2771, 2144, 1735, 1625, 1538, 1484, 1471, 1450, 1430, 1349, 1332, 1282, 1249, 1159, 1106, 1058, 1002, 993, 939, 898, 856, 842, 806, 757, 730.

^1H NMR (CDCl_3) 0.26 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.28 (4H, broad), 3.83 (2H, broad), 3.91 (2H, broad), 4.01 (2H, broad), 4.58 (2H, broad), 7.51 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, s).

MS (FAB) m/z 574 (M+H)⁺.

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3\text{Si}$ として

計算値: C, 52.33; H, 5.45; N, 12.20; S, 16.76.

分析値: C, 52.25; H, 5.53; N, 12.09; S, 16.52.

【1486】原料である1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1487】<1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン>5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (1.71g) および 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジンから実施例 232と同様の方法により褐色非晶質の標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.51-3.54 (4H, m), 3.75 (2H, broad), 3.87 (2H, broad), 4.05 (2H, broad), 4.37 (2H, broad)

d).

MS (FAB) m/z 381M⁺.

【1488】実施例305

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-エチルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (0.499g) のテトラヒドロフラン-メタノール (1:1, 20ml) 溶液に水酸化カリウム (85%, 0.203g) を加え、室温で3時間半攪拌した。反応液をジクロロメタンと水で薄め、分離後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B, 酢酸エチル/メタノール=1/0-100/1) により精製を行い、標題化合物 (0.330g) を淡黄色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 3272, 3046, 2960, 2910, 2861, 2788, 1731, 1617, 1535, 1486, 1473, 1446, 1359, 1307, 1278, 1160, 1133, 1101, 1058, 993, 935, 865, 848, 817, 771, 727.

^1H NMR (CDCl_3) 2.40 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.21 (1H, s), 3.27 (4H, broad), 3.83 (2H, broad), 3.91 (2H, broad), 4.01 (2H, broad), 4.58 (2H, broad), 7.53-7.55 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.99 (1H, s).

MS (FAB) m/z 502 (M+H)⁺.

【1489】実施例306

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-tert-(ブトキシカルボニル)-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジンおよび2-クロロスルホニル-1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドールを用いて、実施例295と同様の方法により標題化合物を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 0.25 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.53

559

(4H, broad), 3.84 (2H, broad s), 3.88 (2H, broad), 4.04 (2H, broad), 4.55 (2H, broad), 7.40-7.44 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.52-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=1.4Hz), 8.00 (2H, d, J=7.5Hz), 8.21 (1H, d, J=9.0Hz).

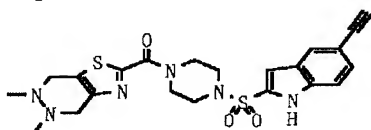
MS (FAB) m/z 697 (M+H)⁺.

【1490】実施例307

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

【1491】

【化108】



1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンから実施例305と同様の方法により、標題化合物を淡黄色非晶質固体として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3280, 2921, 2854, 2790, 2103, 1731, 1619, 1536, 1511, 1473, 1450, 1359, 1330, 1309, 1278, 1265, 1162, 1103, 1054, 1020, 995, 954, 933, 890, 840, 815, 723.

¹H NMR (CDCl₃) 2.40 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.03 (1H, s), 3.22 (4H, broad), 3.82 (2H, broad s), 3.87 (2H, broad), 4.00 (2H, broad), 4.56 (2H, broad), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.5Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, s), 8.93 (1H, broad d).

MS (FAB) m/z 485 (M+H)⁺.

【1492】実施例308

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチ

560

ウム塩および1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンから実施例232と同様の方法により標題化合物を淡褐色固体として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3430, 3029, 2917, 2854, 1623, 1546, 1477, 1452, 1344, 1330, 1278, 1267, 1238, 1164, 1135, 1103, 1078, 1052, 1018, 993, 954, 931, 881, 844, 811, 788, 727.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.71 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.10 (4H, broad s), 3.75 (2H, broad), 4.33-4.36 (2H, m), 4.45 (2H, broad), 7.71 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.83 (1H, d, J=8.5Hz), 8.16 (1H, d, J=8.7Hz), 8.23-8.27 (2H, m), 8.51 (1H, s).

MS (FAB) m/z 506 [(M+H)⁺, C¹³], 508 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

元素分析: C₂₂H₂₄ClN₅O₃S₂ 1.3HC10.5H₂O. 1EtOHとして

計算値: C, 47.02; H, 4.78; Cl, 14.38, N, 12.35; S, 11.31.

分析値: C, 47.31; H, 4.98; Cl, 14.61, N, 12.05; S, 11.10.

【1493】実施例309

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

[チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]カルボン酸 リチウム塩および1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例236と同様の方法により標題化合物(269mg, 55%)を白色粉末として得た。

m. p. >270°C

IR (KBr) cm⁻¹ 3114, 3089, 1628, 1431, 1340, 1281, 1149, 960.

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.11-3.22 (4H, br), 3.70-3.82 (4H, br), 7.04 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.52-7.64 (1H, br), 7.80 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 8.63-8.87 (1H, br), 12.45-12.53 (1H, br).

MS (ESI) m/z 461 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 463 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1494】原料の[チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]カルボン酸 リチウム塩は以下の方法で合成した。

【1495】<4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン>4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン (1.470 g) のジクロロメタン (15.0 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.0 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=25:1) で精製し、標題化合物 (835 mg) を赤色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.92-2.02 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.21-3.27 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.95 (1H, d, J=5.4 Hz)。

【1496】<チエノ [3, 2-b] ピリジン>4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン (643 mg) のトルエン (5.0 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (674 mg) を加え、4日間加熱還流した。冷却後パラジウム炭素をセライト濾過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=35:1) で精製し、標題化合物 (411 mg) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 7.25 (1H, dd, J=8.3, 4.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.70 (1H, d, J=4.7 Hz)。

¹³C NMR (CDCl₃) 155.84, 147.10, 132.94, 130.42, 130.30, 125.02, 118.48。

MS (FAB) m/z 136 (M+H)⁺。

【1497】<[チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル] カルボン酸 リチウム塩>チエノ [3, 2-b] ピリジン (414 mg) のエーテル (5.0 ml) 溶液に、-78℃にてtert-ブチルリチウム (1.51 mol/1ヘキサン溶液) (2.30 ml) を加え30分間攪拌後、二酸化炭素を-78℃で15分間吹き込んだ。反応液を減圧濃縮し、標題化合物 (651 mg) を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 7.28 (1H, dd, J=8.1, 4.5 Hz), 7.56 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.5 Hz)。

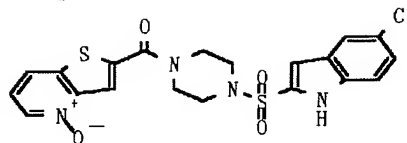
MS (FAB) m/z 186 (M+H)⁺。

【1498】実施例310

2-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] チエノ [3, 2-b] ピリジン N-オキシド

【1499】

【化109】



1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (94 mg) のジクロロメタン (40 ml) およびエタノール (2.0 ml) の混合溶液に、0℃にて>70%メタクロロ過安息香酸 (157 mg) を加え26時間室温で攪拌した。反応液に1規定チオ硫酸ナトリウム水溶液を用いて過剰のメタクロロ過安息香酸を還元し、ジクロロメタンで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=35:1) で精製し、標題化合物 (90 mg) を無色固体として得た。

m. p. >155℃ (分解)

IR (KBr) cm⁻¹ 1627, 1417, 1354, 1240, 1159, 1099, 997, 953。

¹H NMR (CDCl₃) 3.15-3.35 (4H, br), 3.70-4.00 (4H, br), 7.01 (1H, s), 7.20-7.45 (3H, br), 7.67 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.40-8.60 (1H, br), 10.80-11.00 (1H, br)。

MS (ESI) m/z 477 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 479 [(M+H)⁺, C¹³⁷]。

【1500】実施例311

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-3-(2-シアノエチル) ピペラジンおよび(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例232と同様の方法により、標題化合物を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.70-1.90 (2H, br), 2.05-2.28 (1H, m), 2.35-2.56 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.59-2.72 (1H, m), 2.73-2.90 (3H, m), 3.00-3.30 (1H, m), 3.45-3.58 (0.5H, m), 3.60-3.95 (4.5H, m), 4.67-4.75 (0.5H, b

563

r), 4.95-5.05 (0.5H, m), 5.77-5.87 (0.5H, m), 6.09-6.18 (0.5H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.5, 1.7Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=1.7Hz).

MS (FAB) m/z 550 [(M+H)⁺, C¹³], 552 [(M+H)⁺, C¹³].

【1501】原料の1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3-(2-シアノエチル) ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1502】<1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3-(2-シアノエチル) ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-シアノエチル) ピペラジン(937mg)のジクロロメタン(4.0ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.0ml)を加え室温で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをジクロロメタン(10.0ml)溶液とし、トリエチルアミン(2.0ml)、(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニルクロリド(780mg)を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、2規定塩酸を加え二層とし、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製し、標題化合物(443mg)を白色粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 1589, 1491, 1344, 1219, 1155, 1003.

¹H NMR (CDCl₃) 1.00-1.60 (1H, br), 1.61-1.73 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.30 (1H, t, J=10.5Hz), 2.47 (2H, t, J=7.3Hz), 2.59 (1H, td, J=10.5, 3.0Hz), 2.89-3.00 (2H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.61 (2H, t, J=7.3Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.7Hz), 7.86 (1H, d, J=1.8Hz).

MS (FAB) m/z 370 [(M+H)⁺, C¹³], 372 [(M+H)⁺, C¹³].

【1503】実施例312

1-[(4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

[4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5,

6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-

564

2-イル] カルボン酸および1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジンから実施例232と同様の方法により、標題化合物(464mg)を無色粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 2976, 2929, 1697, 1363, 1269, 1161.

¹H NMR (CDCl₃) 1.50 (9H, s), 1.93-2.02 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=6.4Hz), 3.11-3.17 (4H, m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 6.94 (1H, d, J=1.5Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 1.7Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8Hz), 7.60-7.90 (1H, br), 7.67 (1H, d, J=1.7Hz), 8.96-9.04 (1H, br).

MS (FAB) m/z 565 [(M+H)⁺, C¹³], 567 [(M+H)⁺, C¹³].

【1504】原料として用いた[4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル] カルボン酸は以下の方法で合成した。

【1505】<3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2-(メトキシカルボニル) チオフェン>3-アミノチエン-2-カルボン酸メチル(15.71g)のテトラヒドロフラン(250ml)溶液に-78℃で、0.5mol/lポタシウムヘキサメチルジシラザントルエン溶液(400ml)を滴下し、ジ-tert-ブチルジカーボナート(22.32g)を加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル、2規定塩酸を加え二層とし、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製後、酢酸エチル-ヘキサン溶液から固化し、標題化合物(20.55g)を白色粉末として得た。

m. p. 90-91℃.

IR (KBr) cm⁻¹ 3324, 3118, 2979, 1730, 1682, 1587, 1446, 1294, 1261, 1225, 1165, 1095.

¹H NMR (CDCl₃) 1.52 (9H, s), 3.87 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=5.4Hz), 7.88 (1H, d, J=5.4Hz), 9.35 (1H, s).

¹³C NMR (CDCl₃) 175.31, 164.50, 151.93, 145.57, 131.37, 121.13, 81.03, 51.77, 28.25. MS (FAB) m/z 257M⁺, 258 (M+H)⁺.

元素分析: C₁₁H₁₅NO₄Sとして

計算値: C, 51.35; H, 5.88; N, 5.4

565

4; S, 12.46.

分析値: C, 51.39; H, 5.89; N, 5.36; S, 12.46.

【1506】<3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(ヒドロキシメチル)チオフェン>3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(メトキシカルボニル)チオフェン(7.933g)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(7.85g)を加え、メタノール(40ml)を滴下しながら、室温で4時間攪拌した。反応液にエーテル、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層とし、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(5.92g)を白色粉末として得た。

m. p. 114-117°C.

IR (KBr) cm^{-1} 3411, 3330, 2974, 1695, 1577, 1495, 1394, 1271, 1252, 1163, 995. ^1H NMR (CDCl_3) 1.51 (9H, s), 2.95-3.15 (1H, br), 4.66 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 6.68-6.74 (1H, br), 7.14 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$).MS (FAB) m/z 229 M^+ .元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ として

計算値: C, 52.38; H, 6.59; N, 6.11; S, 13.98.

分析値: C, 52.35; H, 6.65; N, 5.93; S, 13.91.

【1507】<3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ホルミルチオフェン>3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(ヒドロキシメチル)チオフェン(5.52g)のジクロロメタン(240ml)溶液に、4-メチルモルフォリン N-オキシド(4.22g)、モレキュラーシーブ4A粉末(4.325g)を加え、室温で15分攪拌後、テトラプロピルアンモニウムパールテナート(212mg)を加え室温で20時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、1規定亜硫酸ナトリウム水溶液を加え二層とし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液、硫酸銅水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標題化合物(4.40g)を淡黄色油状物として得た。

 ^1H NMR (CDCl_3) 1.53 (9H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 9.67 (1H, s), 9.77-9.85 (1H, br).

566

 ^{13}C NMR (CDCl_3) 183.35, 151.91, 145.42, 135.80, 121.78, 119.31, 81.40, 28.14.MS (FAB) m/z 227 M^+ , 228 ($M+H$) $^+$.

【1508】<エチル(E)-3-[3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノチエン-2-イル]アクリラート>ジエチルホスホ酢酸エチル(3.800ml)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)(800mg)を0°Cで加え10分間攪拌した。反応液に3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-ホルミルチオフェン(4.007g)のテトラヒドロフラン(10.0ml)溶液を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え二層とし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標題化合物(4.972g)を淡黄色固体として得た。

m. p. 85-86°C.

IR (KBr) cm^{-1} 3338, 2985, 1709, 1699, 1624, 1558, 1491, 1267, 1248, 1161, 960. ^1H NMR (CDCl_3) 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.53 (9H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.76-6.83 (1H, br), 7.28 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.50-7.57 (1H, br), 7.72 (1H, dd, $J=15.3, 0.7\text{Hz}$).MS (FAB) m/z 297 M^+ , 298 ($M+H$) $^+$.元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ として

計算値: C, 56.55; H, 6.44; N, 4.71; S, 10.78.

分析値: C, 56.61; H, 6.51; N, 4.59; S, 10.84.

【1509】<エチル3-[3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノチエン-2-イル]プロピオナート>エチル(E)-3-[3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノチエン-2-イル]アクリラート(4.87g)のエタノール(40ml)溶液に、10%パラジウム炭素(1066mg)を加え水素存在下室温で6日間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物(4.84g)を無色油状物として得た。

 ^1H NMR (CDCl_3) 1.24 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.52 (9H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=$

567

6. 6 Hz), 4. 13 (2H, q, J=7. 1 Hz), 7. 06 (1H, d, J=5. 4 Hz), 7. 15-7. 33 (2H, br).

【1510】<3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(3-ヒドロキシプロピル)チオフェン>エチル3-[3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノチエン-2-イル]プロピオナート(2. 87g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、メタノール(4. 0ml)、水素化ホウ素ナトリウム(1. 62g)を加え、4時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え二層とし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(silicagel 160cm³;ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(2. 467g)を無色油状物として得た。

¹H NMR(CDC1₃) 1. 50 (9H, s), 1. 82-1. 91 (2H, m), 1. 98-2. 23 (1H, br), 2. 85 (2H, t, J=6. 8 Hz), 2. 58-3. 65 (2H, m), 6. 95-7. 03 (1H, br), 7. 05 (1H, d, J=5. 4 Hz), 7. 19-7. 29 (1H, br).

¹³C NMR(CDC1₃) 153. 63, 132. 65, 127. 96, 123. 86, 121. 10, 60. 33, 33. 00, 28. 38, 22. 12, 14, 24.

MS (FAB) m/z 258 (M+H)⁺.

【1511】<3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]チエン-2-イル]プロピルメタンスルホナート>3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-(3-ヒドロキシプロピル)チオフェン(1. 46g)のピリジン(4. 0ml)溶液に、0℃にてメタンスルホンクロリド(500l)を加え、室温で5. 5時間攪拌した。反応液に氷、酢酸エチルを加え10分間攪拌後、2規定塩酸を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物(1. 75g)を無色油状物として得た。

¹H NMR(CDC1₃) 1. 50 (9H, s), 2. 05-2. 12 (2H, m), 2. 86 (2H, t, J=7. 1 Hz), 3. 02 (3H, s), 4. 24 (2H, t, J=6. 0 Hz), 6. 21-6. 30 (1H, br), 7. 07 (1H, d, J=5. 4 Hz), 7. 18-7. 26 (1H, br).

MS (FAB) m/z 335M⁺, 336 (M+H)⁺.

【1512】<4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン>3-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]チエン-2-イル]プロピルメタンスルホナート(1. 39g)のテトラヒドロフラン(20. 0ml)溶液に、-78℃にてn-ブチルリチウム(1. 54mol/lヘキサン溶液)(3. 0ml)を加え、室温で21時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム、酢酸エチルを加え二層とした。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標題化合物(874mg)を無色油状物として得た。

¹H NMR(CDC1₃) 1. 50 (9H, s), 1. 94-2. 03 (2H, m), 2. 80 (2H, t, J=6. 5 Hz), 3. 72-3. 77 (2H, m), 7. 00 (1H, d, J=5. 4 Hz), 7. 27-7. 80 (1H, br).

MS (FAB) m/z 239M⁺, 240 (M+H)⁺.

【1513】<[4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]カルボン酸>4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン(948mg)のテトラヒドロフラン(30. 0ml)溶液に、-78℃にてn-ブチルリチウム(1. 50mol/lヘキサン溶液)(3. 20ml)を加え、二酸化炭素を-78℃で1. 5時間吹き込んだ。反応液に2規定塩酸、酢酸エチルを加え二層とし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(400mg)を白色固体として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3159, 2974, 2941, 1709, 1653, 1464, 1389, 1194, 1161, 1126.

¹H NMR(CDC1₃) 1. 56 (9H, s), 1. 97-2. 06 (2H, m), 2. 85 (2H, t, J=6. 5 Hz), 3. 74-3. 79 (2H, m), 8. 10-8. 50 (1H, br).

MS (FAB) m/z 283M⁺, 284 (M+H)⁺.

元素分析: C₁₃H₁₇NO₄Sとして

計算値: C, 55. 11; H, 6. 05; N, 4. 94; S, 11. 32.

分析値: C, 55. 27; H, 6. 16; N, 4. 85; S, 11. 20.

【1514】実施例313

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホン]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

569

1- [[4- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (437 mg) のエタノール (4.0 ml) 溶液に、飽和塩酸エタノール溶液 (4.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌後減圧濃縮し、標題化合物 (375 mg) を淡黄色粉末として得た。

m. p. >150°C (分解) .

IR (KBr) cm^{-1} 3114, 2924, 2864, 1618, 1435, 1354, 1157, 1099, 953.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.10 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.10-3.16 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.69-3.76 (4H, m), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 12.45 (1H, s).

MS (FAB) m/z 465 [(M+H) $^+$, C 135], 467 [(M+H) $^+$, C 137].

【1515】実施例314

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [(4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (234 mg) の1, 2-ジクロロエタン (4.0 ml) 懸濁液に、90%パラホルムアルデヒド (92 mg)、トリアセトキシジウムボロヒドリド (288 mg) を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加え二層とし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。粗生成物を中圧カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=30:1) で精製後、ジクロロメタン (5.0 ml)、エタノール (5.0 ml) に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液 (1.0 ml) を加え減圧濃縮した。得られた油状物をジクロロメタン、酢酸エチルの混合溶液から減圧濃縮し、標題化合物 (115 mg) を淡黄色粉末として得た。

m. p. >144°C (分解) .

IR (KBr) cm^{-1} 2923, 2864, 1732, 1620, 1460, 1433, 1358, 1277, 1261, 1159, 1099, 953.

^1H NMR (DMSO- d_6) 2.00-2.08 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$),

570

2.90 (3H, s), 3.05-3.20 (6H, br), 3.65-3.78 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 12.48 (1H, s).

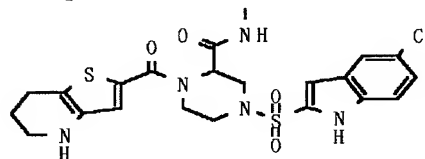
MS (FAB) m/z 479 [(M+H) $^+$, C 135].

【1516】実施例315

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- (N-メチルカルバモイル) -1- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

【1517】

【化110】



3- (N-メチルカルバモイル) -1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (198 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に、[4- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル] カルボン酸 (173 mg) トリエチルアミン (84 l)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 1水和物 (85 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 1塩酸塩 (122 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液にジクロロメタン、2規定塩酸を加え二層とし、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=30:1) で精製し、

1- [[4- (tert-ブトキシカルボニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル] カルボニル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- (N-メチルカルバモイル) ピペラジン (107 mg) を淡黄色粉末として得た。得られた淡黄色粉末 (107 mg) のジクロロメタン (6.0 ml)、エタノール (6.0 ml) 混合溶液に飽和塩酸エタノール溶液 (8.0 ml) を加え室温で1時間攪拌後、酢酸エチルを加え減圧濃縮し、標題化合物 (101 mg) を白色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} 1633, 1485, 1435, 1358, 1306, 1265, 1230, 1157, 953.

^1H NMR (CD $_3$ OD) 2.07-2.23 (2H,

m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=5.9Hz), 3.30-3.50 (2.5H, m), 3.55-3.70 (0.5H, m), 3.72-3.81 (2H, br), 4.20-4.45 (1.5H, br), 4.97-5.17 (0.5H, br), 7.01 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.45 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0Hz), 7.70-7.83 (1H, br).

MS (ESI) m/z 522 [(M+H)⁺, C¹³].

【1518】実施例316

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)ルホニル]-2-[(モルホリノカルボニル)メチル]-1-[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

[4-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]カルボン酸(202mg)のテトラヒドロフラン(5.0ml)溶液に、95%塩化チオニル(200l)を加え2時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(7.0ml)溶液とし、1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)ルホニル]-3-[(モルホリノカルボニル)メチル]ピペラジン(244mg)、トリエチルアミン(100l)を順次加え、室温で18時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、2規定塩酸を加え二層とし、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1)で精製し、標題化合物(115mg)を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.91-2.02 (2H, m), 2.46-2.58 (1H, br), 2.72 (2H, t, J=6.3Hz), 2.85-3.80 (14H, m), 3.85-3.96 (1H, br), 4.02-4.10 (1H, br), 4.15-4.40 (1H, br), 4.45-4.70 (1H, br), 5.03-5.18 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.42-7.51 (4H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 8.05 (2H, d, J=7.3Hz), 8.20 (1H, d, J=9.3Hz).

MS (ESI) m/z 732 [(M+H)⁺, C¹³], 734 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

HRMS (EI) 計算値C₃₂H₃₄ClN₅O₇S₃: 731.1309. 分析値731.1288.

【1519】実施例317

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリノカルボニル)メチル]-1-[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(モルホリノカルボニル)メチル-1-[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン(115mg)の1, 4-ジオキサン(4.0ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.60ml)を加え室温で7時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え二層とし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1)で精製後、ジクロロメタン(0.50ml)、エタノール(2.0ml)に溶かし、1規定塩酸エタノール溶液(1.0ml)を加え減圧濃縮し、標題化合物(102mg)を白色粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 1631, 1437, 1354, 1232, 1157, 1115, 957.
¹H NMR (DMSO-d₆) 1.90-2.07 (2H, br), 2.55-4.08 (19H, br), 4.30-4.50 (1H, br), 4.55-4.75 (1H, br), 4.85-5.05 (1H, br), 7.02 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.80 (1H, br), 7.77 (1H, s), 12.48 (1H, s).

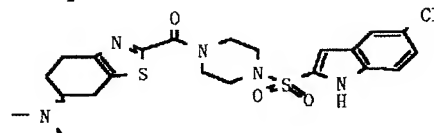
MS (FAB) m/z 592 [(M+H)⁺, C¹³], 594 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1520】実施例318

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

【1521】

【化111】



[6-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボン酸 リチウム塩および1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(210mg)から実施例232と同様の方法により標題化合物(80

mg, 無色固体)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75–1.80 (1 H, m), 2.13–2.16 (1 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.75–3.20 (11 H, m), 3.87 (1 H, br s), 4.57 (1 H, br s), 6.96 (1 H, s), 7.30–7.37 (2 H, m), 7.67 (1 H, dd, $J=5.2, 1.7$ Hz).

MS (FAB) m/z 508 [(M+H)⁺, C¹³], 510 [(M+H)⁺, C¹³].

【1522】原料として用いた[6-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボン酸 リチウム塩は以下の方法により合成した。

【1523】<2-クロロ-6-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール>2-クロロ-6-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(2.0g)をメタノール(100mL)に溶解し、酢酸アンモニウム(8.2g), 水素化シアノホウ素ナトリウム(4.0g)を加え加熱還流した。20時間後反応を停止し、塩酸を加え過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムを壊してから溶媒を減圧下溜去し、1規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。この油状物をメタノール(50mL)に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液(4.29g), 水素化シアノホウ素ナトリウム(3.49g)を加え室温で攪拌した。12時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去後塩化メチレンを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)に付し、標題化合物(740mg, 淡黄色油状物)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.71–1.78 (1 H, m), 2.10–2.19 (1 H, m), 2.35 (6 H, s), 2.66–2.94 (5 H, m).

MS (FAB) m/z 217 [(M+H)⁺, C¹³], 219 [(M+H)⁺, C¹³].

【1524】<[6-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボン酸 リチウム塩>2-クロロ-6-(N, N-ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール(750mg)をエーテル(15mL)に溶解し、-78℃に冷却後1.5M tert-ブチルリチウム(3.5mL)を加え攪拌した。20分後炭酸ガスをバブリングし、15分程してからバブリングを止め、反応液を室温まで昇温し、減圧下濃縮することで標題化合物(100%, 淡黄色非晶

質)を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.75–1.78 (1 H, m), 1.98–2.07 (1 H, m), 2.50 (6 H, s), 2.64–2.88 (5 H, m).

【1525】実施例319

1-[(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-4-[[5-(2-トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン

6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩(130mg)および3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンから実施例232と同様の方法により、標題化合物(150mg, 淡黄色非晶質)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.27 (9 H, s), 2.34–3.83 (22 H, m), 4.02–4.04 (2 H, m), 4.85 (2 H, s), 7.04 (1 H, s), 7.35–7.43 (2 H, m), 7.84 (1 H, s).

【1526】原料として用いた3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1527】<1, 4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]ピペラジン>2-カルボキシメチル-1, 4-ジ(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1g)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、N-メチルピペラジン(325L)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(835mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(590mg), N-メチルモルホリン(880mg)を加え、室温で攪拌した。40時間後反応を停止し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)に付し、標題化合物(1.16g, 淡黄色油状)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (9 H, s), 1.46 (9 H, s), 2.29–4.05 (19 H, m), 4.60 (1 H, br s).

MS (FAB) m/z 427 (M+H)⁺.

【1528】<3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>1, 4-ジ(tert

575

ーブトキシカルボニル) -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] ピペラジン (1.16 g) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え2時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去後得られた残渣を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル) スルホニルクロリド (1.23 g)、トリエチルアミン (1.65 g) を加え、室温で攪拌した。3日後反応を停止し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) に付し、標題化合物 (1.73 g, 淡黄色油状) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.02 (9H, s), 1.97-3.89 (20H, m), 7.27-7.50 (6H, m), 7.62-7.97 (3H, m).

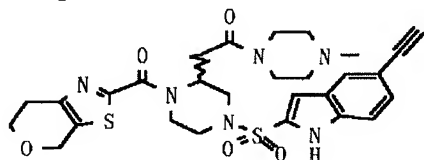
MS (FAB) m/z 642 (M+H) $^+$.

【1529】実施例320

1- [(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] -4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

【1530】

【化112】



1- [(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] -2- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルメチル] -4- [(5- (2-トリメチルシリルエチニル) インドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (150 mg) を加えテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド (340 L) を加え室温で攪拌した。7時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去した後、塩化メチレンを加え水洗後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル15 g, 塩化メチレン:メタノール=10:1) に付し、標題化合物 (110 mg, 無色非晶質) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 2.15-3.81 (23H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.84 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.37-7.

576

43 (2H, m), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 597 (M+H) $^+$.

【1531】実施例321

4- [(6-クロロベンゾ [d] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [(6- (N, N-ジメチルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) カルボニル] -2- [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] ピペラジン 塩酸塩

[6- (N, N-ジメチルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル] カルボン酸 リチウム塩および1- [(6-クロロベンゾ [d] チエン-2-イル) スルホニル] -3- [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] ピペラジンをを用いて実施例236と同様の方法により標題化合物 (120 mg, 淡黄色固体) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.75-1.80 (1H, m), 2.12-2.15 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.38-4.04 (14H, m), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.43 (1H, dd, $J=8.3, 1.7$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 610 [(M+H) $^+$, C 13], 612 [(M+H) $^+$, C 137].

【1532】原料として用いた1- [(6-クロロベンゾ [d] チエン-2-イル) スルホニル] -3- [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1533】<1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3- (N, N-ジメチルカルバモイル) メチルピペラジン>1, 4-ジベンジル-2- (ジメチルアミノカルボニルメチル) ピペラジン (5.22 g) をメタノール (150 mL)、濃硫酸 (2.50 mL) に溶解し、この反応液に水酸化パラジウム (356 mg) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下水素雰囲気下で7.5時間、激しく振盪させた。反応終了後、触媒をろ去し、ろ液を減圧下溜去した。得られた残渣をジクロロメタン (160 mL) 及びトリエチルアミン (8.40 mL, 6.10 g)、氷冷下 (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニルクロリド (2.85 g) を加えて、室温で13.5時間攪拌し、さらに (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニルクロリド (0.39 g) を加えて、室温で2.5時間攪拌した。攪拌終了後、水を加えて分液操作し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残さを中圧カラムクロマトグラフィー (3% メタノール-ジクロロメタン) に付し、標題化合物 (4.65 g, 淡黄色非晶質) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) 2.25-2.35 (1H, m), 2.35-2.40 (2H, m), 2.60-

577

3. 05 (4H, m), 2. 93 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 20-3. 30 (1H, m), 3. 55-3. 65 (2H, m), 7. 42 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0 Hz), 7. 74 (1H, s), 7. 81 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 84-7. 86 (1H, m).

MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺.

【1534】実施例322

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩および1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例232と同様の方法により標題化合物(無色固体)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1. 02 (9H, s), 1. 81-2. 01 (2H, m), 2. 62-2. 99 (6H, m), 3. 19-3. 21 (4H, m), 3. 87 (1H, br s), 3. 93 (4H, s), 4. 19-4. 23 (1H, m), 4. 57 (1H, br s), 6. 95 (1H, d, J=1. 0 Hz), 7. 29-7. 69 (13H, m).

MS (FAB) m/z 719 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 721 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1535】実施例323

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例277と同様の方法により標題化合物(160mg, 淡黄色固体)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1. 89-2. 03 (2H, m), 2. 73-3. 11 (6H, m), 3. 21-3. 31 (4H, m), 3. 83 (1H, br s), 4. 16-4. 20 (1H, m), 4. 45 (1H, br s), 6. 99 (1H, s), 7. 26 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2 Hz), 7. 43 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 66 (1H, s).

MS (FAB) m/z 481 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 483 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1536】実施例324

4-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン

578

-2-イル)カルボニル]-1-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチウム塩(415mg)および1-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例232と同様の方法により標題化合物(淡黄色固体)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1. 48 (9H, s), 2. 86-4. 65 (14H, m), 7. 43 (1H, dd, J=8. 6, 2. 0 Hz), 7. 76 (1H, s), 7. 80 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 84 (1H, s).

MS (FAB) m/z 583 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 585 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1537】実施例325

1-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン(450mg)を加え塩化メチレン(10mL)に溶解し、飽和塩酸エタノール(2mL)を加え、室温で攪拌した。1時間後反応を停止し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、1規定水酸化ナトリウム溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)に付し、標題化合物(290mg, 淡黄色固体)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2. 67-3. 58 (12H, m), 3. 78 (1H, br s), 4. 44 (1H, br s), 7. 55-7. 58 (1H, m), 8. 05 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 31 (1H, s).

MS (FAB) m/z 483 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 485 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

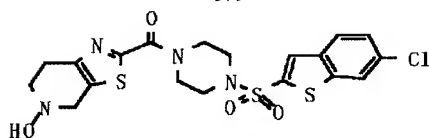
【1538】実施例326

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1539】

【化113】

579



1-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(290mg)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、過酸化ベンゾイル(230mg)を加え、室温で攪拌した。17時間後反応を停止し、過剰の試薬を亜硫酸ナトリウム溶液で壊した後水洗をし、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)に付し、得られた残渣をテトラヒドロフラン(5mL)、メタノール(5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液を加え15分攪拌した。反応を停止し、溶媒を減圧下溜去後、塩化メチレンを加え水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)に付し、標題化合物(80mg, 淡黄色固体)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.67-3.32 (12H, m), 3.78 (1H, br s), 4.44 (1H, br s), 7.55-7.58 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, s).

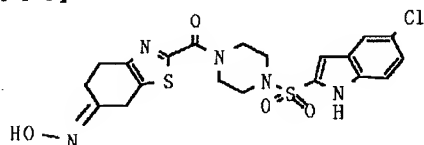
MS (FAB) m/z 499 [(M+H) $^+$, C 135], 501 [(M+H) $^+$, C 137].

【1540】実施例327

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシイミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

【1541】

【化114】



1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(220mg)をメタノール(7mL)および1,4-ジオキサン(2mL)に溶解し、ヒドロキシアミン塩酸塩(39mg)、酢酸ナトリウム(70mg)を水(1mL)に溶解したものを加え、60℃で攪拌した。6時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去した後水

580

を加え、塩化メチレンで抽出後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)に付し、標題化合物(100mg, 淡黄色固体)を得た。

^1H NMR (CD $_3$ OD) δ : 2.64 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.90-2.94 (2H, m), 3.19-3.22 (6H, m), 3.83 (1H, br s), 3.86 (2H, s), 4.46 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 494 [(M+H) $^+$, C 135], 496 [(M+H) $^+$, C 137].

【1542】実施例328

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-(ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(200mg)を1,2-ジクロロエタン(5mL)に溶解し、ピロリジン(55L), 酢酸(40L), ソディウムトリアセトキシボロヒドリド(133mg)を加え、室温で攪拌した。24時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、塩化メチレンで抽出後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)に付し、淡黄色固体を得た。これを1規定塩酸エタノール(5mL)に溶解し、溶媒溜去することで塩酸塩として標題化合物(115mg, 淡黄色固体)を得た。

^1H NMR (CD $_3$ OD) δ : 1.99-2.11 (4H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 2.86-3.96 (16H, m), 4.44 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J=8.8$, 2.2 Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z 534 [(M+H) $^+$, C 135], 536 [(M+H) $^+$, C 137].

【1543】実施例329

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン 6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾ

581

ール-2-カルボン酸リチウム塩および1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジンから実施例232と同様の方法により標題化合物(淡黄色固体)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ 2.72-3.51 (16 H, m), 3.79-3.82 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.84 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.64 (1H, s).

MS (FAB) m/z 552 [(M+H)⁺, C¹³], 554 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1544】実施例330

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メトキシメトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(1)および1-[(5-クロロ-1-メトキシメチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メトキシメトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(2)

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(180mg)を塩化メチレン(6mL), 1,4-ジオキサン(4mL)に溶解し、メトキシメチルクロリド(70L), ジイソプロピルエチルアミン(0.2mL)を加え、室温で攪拌した。24時間後溶媒を減圧下留去した後、クロロホルムを加え水洗後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)に付し、標題化合物(1)(50mg, 無色固体)、および標題化合物(2)(80mg, 無色固体)を得た。

標題化合物(1)

^1H NMR (CDCl₃) δ 1.99-2.04 (2 H, m), 2.80-3.15 (6H, m), 3.33-3.37 (7H, m), 3.86 (1H, br s), 4.25-4.30 (1H, m), 4.54 (1H, br s), 5.73 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, s).

MS (FAB) m/z 525 [(M+H)⁺, C¹³], 527 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

標題化合物(2)

^1H NMR (CDCl₃) δ 2.04-2.07 (2 H, m), 2.76-3.19 (6H, m), 3.31-3.37 (7H, m), 3.37 (3H, s), 3.

582

86 (1H, br s), 4.11-4.15 (1H, m), 4.54 (1H, br s), 4.70 (1H, d, J=6.8 Hz), 4.74 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.73 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, s).

MS (FAB) m/z 569 [(M+H)⁺, C¹³], 571 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1545】実施例331

1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩および1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例232と同様の方法により、標題化合物(110mg, 淡黄色非晶質)を得た。

^1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.22 (9H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.26-3.31 (6H, m), 3.81 (1H, br s), 3.94-4.03 (2H, m), 4.44 (1H, br s), 4.80-4.83 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.33-7.47 (2H, m), 7.79 (1H, s).

【1546】原料として用いた1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1547】<1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>ピペラジン(13.4g)をジクロロメタン(300mL)に溶解し、氷冷下、(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(250mg)を加えて、0℃から徐々に室温まで昇温しながら23時間攪拌した。攪拌終了後、反応液を氷冷し、析出晶をろ去後、ろ液に水を加えて分液操作し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さを中圧カラムクロマトグラフィー(SI-40D, 3%メタノール-ジクロロメタン)に付し、標題化合物(2.17g, 淡黄色非晶質)を得た。

^1H NMR (CDCl₃) δ 0.25 (9H, s), 2.90-3.00 (4H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, J=8.8 Hz).

583

MS (ESI) m/z 502 (M+H)⁺.

【1548】実施例332

1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(110mg)をテトラヒドロフラン(2mL)、メタノール(2mL)に溶解し、粉水酸化カリウム(24mg)を加え室温で攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、クロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物(65mg, 無色固体)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.89-2.91 (2H, m), 3.04-3.23 (7H, m), 3.89 (1H, br s), 4.02 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.59 (1H, br s), 4.83 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.34-7.49 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS (FAB) m/z 457 (M+H)⁺.

【1549】実施例333

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩および1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例232と同様の方法により標題化合物(淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.26 (9H, s), 1.02 (9H, s), 1.82-2.01 (2H, m), 2.62-3.21 (10H, m), 3.87 (1H, br s), 4.20-4.22 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 6.98 (1H, s), 7.30-7.67 (12H, m), 7.82 (1H, s), 8.79 (1H, s).

【1550】実施例334

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

584

1-[(6-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例320と同様の方法により標題化合物(60mg, 無色固体)を得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.89-2.02 (2H, m), 2.72-3.22 (11H, m), 3.81 (1H, br s), 4.14-4.19 (1H, m), 4.43 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.36-7.44 (2H, m), 7.82 (1H, s).

MS (FAB) m/z 471 (M+H)⁺.

【1551】実施例335

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン

6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩および1-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジンより実施例232と同様の方法により標題化合物(淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.59-3.20 (9H, m), 3.65-3.95 (5H, m), 4.01 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.83 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.08-9.13 (1H, m).

MS (FAB) m/z 539 [(M+H)⁺, C¹³], 541 [(M+H)⁺, C¹³].

【1552】実施例336

2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン(110mg)をテトラヒドロフラン(2mL)、メタノール(5mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液(1mL)を加え室温で攪拌した。5時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去した後、1N塩酸を加え塩化メチレンで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(275mg, 淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.59-3.23 (9H, m), 3.75-4.00 (4H, m), 4.81 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.25-7.

585

2.7 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 9.82-9.98 (1H, m).

MS (FAB) m/z 525 [(M+H)⁺, C¹³], 527 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1553】実施例337

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(メチルスルホニル)カルバモイル]メチル]ピペラジン

2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン(275mg)を加えテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(255mg)を加え加熱還流した。1時間後反応液を室温まで冷却し、メタンスルホンアミド(100mg), 1,8-ジアザシクロ

[5,4,0]ウンダー-7-セン(160L)を加え室温で攪拌した。15時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去した後、1規定塩酸を加え塩化メチレンで抽出、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー塩化メチレン:メタノール=10:1に付し、標題化合物(190mg, 無色固体)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.61-3.26 (12H, m), 3.78-3.99 (4H, m), 4.77-4.81 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.22-7.35 (2H, m), 7.62 (1H, s). MS (FAB) m/z 602 [(M+H)⁺, C¹³], 604 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1554】実施例338

1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-4-[(5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩および3-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-1-[[1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル]スルホニル]ピペラジンより実施例232と同様の方法により、標題化合物(420mg, 淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.26 (9H, s), 2.57-3.05 (9H, m), 2.89 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.76-4.21 (4H, m), 4.84 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.35-7.43 (2H, m), 7.82 (1

586

H, s), 8.02 (1H, s).

MS (FAB) m/z 614 (M+H)⁺.

【1555】実施例339

1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-4-[(5-エチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン
1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-4-[(5-トリメチルシリルエチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例332と同様の方法により標題化合物(250mg, 無色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.69-3.36 (16H, m), 3.76-4.22 (4H, m), 4.84 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.37-7.52 (2H, m), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 542 (M+H)⁺.

【1556】実施例340

4-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン
6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩および1-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジンより実施例232と同様の方法により標題化合物(320mg, 淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.67-3.24 (9H, m), 3.64-3.69 (3H, m), 3.91-3.97 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.84 (2H, s), 7.44 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 556 [(M+H)⁺, C¹³], 558 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1557】実施例341

2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン
4-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-メトキシカルボニルメチルピペラジンより実施例336と同様の反応により、標題化合物(淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65-3.51 (9

587

H, m), 3.87-3.90 (2H, m), 4.02 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.84 (2H, s), 7.44 (1H, dd, J=8.6, 1.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 542 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 544 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1558】実施例342

4-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン

2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロベンゾ[d]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジンおよびジメチルアミン塩酸塩を用いて実施例266と同様の反応により標題化合物(淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.53-3.27 (9 H, m), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.91-4.04 (4H, m), 4.83 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s).

MS (FAB) m/z 569 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 571 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1559】実施例343

1-[[6-(N,N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

[6-(N,N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボン酸 リチウム塩および3-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを用いて実施例232と同様の方法により標題化合物(170mg, 淡黄色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.26 (9H, s), 1.75-2.13 (2H, m), 2.37 (9H, s), 2.49-4.22 (20H, m), 7.02 (1H, s), 7.36-7.42 (2H, m), 7.83 (1H, s).

MS (FAB) m/z 655 (M+H)⁺.

【1560】実施例344

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[[6-(N,N-ジメチルアミノ)-4,

588

5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチルピペラジン

1-[[6-(N,N-ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル]カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンより実施例320と同様の方法により標題化合物(無色非晶質)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74-1.75 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.59-3.33 (19H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.36-7.44 (2H, m), 7.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z 583 (M+H)⁺.

【1561】実施例345

2-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)エチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

3-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンおよび5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例232と同様の方法により、標題化合物を無色非晶質粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.95-2.10 (1H, m), 2.20-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (5H, m), 3.00-3.80 (8H, m), 4.35-4.45, 4.75-4.85 (1H, each m), 4.95-5.05 (2H, m), 5.35-5.45, 5.60-5.70 (1H, each m), 7.01 (1H, s), 7.30-7.40 (6H, m), 7.47 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 12.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z 721 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 723 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1562】原料として用いた3-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1563】<1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(クロロスルホニル)エチル]ピペラジン>亜硫酸ナトリウム(4.57g)を水(10

0 ml) に溶解した。氷冷下、この反応液に 2-ブロモエチル 1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (5.92 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液を加え、50℃で 11 時間、60 で 8 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残さにエタノール (150 ml) を加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下留去して硫酸ナトリウム体の粗精製物 (6.17 g) を無色ペースト状物として得た。次いで、この粗精製物の一部 (1.02 g) を、100 ml ナスフラスコ中で N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、この反応液に、氷冷下、塩化チオニル (215 l) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。攪拌終了後、反応液を氷水 (40 ml) に注ぎ、不溶物をろ取し、乾燥した。残さをジクロロメタンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (166 mg) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.48 (18H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65-4.15 (4H, m), 4.20-4.40 (1H, m).

【1564】<2-[2-(アミノスルホニル)エチル]-1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン>ジクロロメタン (50 ml)、アンモニア水 (50 ml) を混合して分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、アンモニア-ジクロロメタンを調整した。1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(クロロスルホニル)エチル]ピペラジン (1.05 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (500 l) を混合した。氷冷下、この混合物に、先に調整した飽和アンモニア-ジクロロメタンを加え、室温で 14 時間攪拌した。攪拌終了後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、標題化合物 (796 mg) を無色非晶質粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.47, 1.47 (18H, each s), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.35 (5H, m), 3.75-4.35 (4H, m), 4.80-5.05 (2H, br).

MS (FAB) m/z 394 (M+H)⁺.

【1565】<2-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)エチル]-1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン>アルゴン雰囲気下、2-[2-(アミノスルホニル)エチル]-1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (105.8 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (10.7 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し

た。氷冷下、トリエチルアミン (0.10 ml) およびクロロギ酸ベンジル (0.10 ml) を順次加え、室温で 21.5 時間攪拌した。反応溶媒に水を加え、分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、標題化合物 (76.5 mg) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.44 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.65-3.00, 3.10-3.50, 3.60-4.35 (9H, m), 5.15 (2H, s), 7.35 (5H, s). MS (FAB) m/z 528 (M+H)⁺.

【1566】<3-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)エチル]-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>2-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノスルホニル)エチル]-1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (78 mg) をジクロロメタン (2.0 ml) および塩酸飽和メタノール (7 ml) に溶解し、室温で 5.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。残さをジイソプロピルエチルアミン (130 l)、ジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下 (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド (55.3 mg) を加えて、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (4%メタノール-ジクロロメタン) に付し、標題化合物 (72.7 mg) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.80-1.90 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.90-3.85 (10H, m), 5.04 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=9.1 Hz).

MS (FAB) m/z 681 [(M+H)⁺, C¹³⁵], 683 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1567】実施例 346

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン塩酸塩

実施例 236 と同様の方法で合成した。

IR (KBr) cm⁻¹ 3106, 2973, 2869, 1735, 1629, 1504, 1467, 1450, 1415, 1359, 1307, 1270, 1241,

591

1218, 1197, 1159, 1103, 1060, 1033, 977, 952, 939, 916, 844, 809.

¹H NMR (DMSO-d₆) 1.10-1.25 (3H, m), 2.60-2.90 (7H, m), 3.10-3.80 (2H, m), 4.00-4.55, 5.30-5.50, 6.25-6.35 (10H, each m), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8, 1.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=1.9Hz), 12.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 567 [(M+H)⁺, C¹³], 569 [(M+H)⁺, C¹³].

【1568】実施例347

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン (300mg, 0.53mmol) をテトラヒドロフラン (5.0ml)、エタノール (5ml) に溶解した。

この反応液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (28mg, 0.70mmol) / 水 (5.0ml) 液を滴下し、室温で4時間加熱還流した。氷冷下、1規定塩酸 (710l) を加え弱酸性とした。次いで、反応液を減圧下留去しカルボン酸の粗精製物 (308mg) を得た。得られたカルボン酸に、ジメチルアミン塩酸塩 (96mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (208mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (149mg) を加え、N,N-ジメチルホルムアミド (15ml) に溶解した。更に、氷冷下、ジイソプロピルアミン (760l, 564mg) を滴下し、室温で12.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (5%メタノール-ジクロロメタン) に付し、標題化合物の粗精製物 (154mg) を得た。この粗精製物をジクロロメタンに溶解し、1規定塩酸-エタノール (272l) を加えて一度乾固し、再びジクロロメタンに溶解し酢酸エチルを加えて固化し、ろ取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、標題化合物 (162mg) を無色非晶質粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3430, 3116, 3014, 2967, 2937, 2869, 2350, 1731,

592

1650, 1627, 1502, 1465, 1402, 1355, 1307, 1286, 1267, 1241, 1160, 1099, 1058, 952, 809.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.55-2.90 (9H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.45 (1H, br), 3.60-3.90 (3H, m), 4.10-4.50, 5.15-5.40, 6.10-6.20 (6H, each m), 7.04 (1H, d, J=1.5Hz), 7.20-7.20 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.74 (1H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 566 [(M+H)⁺, C¹³], 5668 [(M+H)⁺, C¹³].

【1569】実施例348

2-カルボキシ-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例336と同様の方法により合成した。

IR (KBr) cm⁻¹ 3401, 3239, 3021, 2954, 2854, 1731, 1623, 1538, 1504, 1459, 1357, 1309, 1278, 1224, 1159, 1106, 1060, 981, 954, 809.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.20-2.45 (6H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.15-4.25, 4.35-4.45, 5.15-5.25, 5.45-5.55, 6.50-6.60 (3H, each m), 7.05 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=1.9Hz), 12.47 (1H, s).

MS (FAB) m/z 539 [(M+H)⁺, C¹³], 541 [(M+H)⁺, C¹³].

【1570】実施例349

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン 塩酸塩

実施例266と同様の方法により合成した。

IR (KBr) cm⁻¹ 3237, 3116, 2969, 2875, 2370, 1670, 1627, 1544, 1502, 1467, 1413, 1355, 1307, 1276, 1159, 1106, 952, 939, 809.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.62 (3H, s), 2.65-2.75 (3H, m), 2.83 (3H,

593

s), 3.15-3.75 (4H, m), 4.20-4.60, 4.95-5.05, 5.40-5.50, 6.00-6.10 (7H, each m), 7.01 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.8, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.05-8.20 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z 552 [(M+H)⁺, C¹³], 554 [(M+H)⁺, C¹³].

【1571】実施例350

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-シアノメチル-N-メチルカルバモイル)-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例347と同様の方法により合成した。

IR (KBr) cm⁻¹ 3423, 3114, 2975, 2867, 2362, 1729, 1666, 1627, 1504, 1465, 1411, 1355, 1282, 1159, 1126, 1099, 952, 809.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.65-2.85 (6H, m), 2.90-3.20 (5H, m), 3.25-4.50, 5.15-5.25, 5.40-5.50, 6.00-6.10 (11H, each m), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 12.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z 591 [(M+H)⁺, C¹³], 593 [(M+H)⁺, C¹³].

【1572】実施例351

2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

3-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンおよび5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例232と同様の方法により標題化合物(542mg)を淡黄色非晶質として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.26 (9H, s), 0.95-1.05 (9H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.25-2.70 (5H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (3H, m), 3.10-3.20, 3.40-4.05, 4.50-4.60, 5.05-5.10, 5.55-5.65, 5.95-6.05 (8H, each m), 7.30-7.45 (8H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 7.82 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.85-8.95 (1H, m).

594

05-5.10, 5.55-5.65, 5.95-6.05 (8H, each m), 7.30-7.45 (8H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 7.82 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.85-8.95 (1H, m).

MS (FAB) m/z 839 (M+H)⁺.

【1573】実施例352

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを実施例320と同様に処理することにより標題化合物を無色非晶質粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3278, 3120, 2950, 2925, 2856, 2103, 1616, 1511, 1459, 1357, 1309, 1276, 1162, 1118, 1054, 954, 927, 815.

¹H NMR (CDCl₃) 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.80 (9H, m), 3.04 (1H, s), 3.10-3.90 (7H, m), 3.95-4.05, 4.60-4.70, 4.85-4.95, 5.35-5.45, 5.75-5.85 (4H, each m), 6.99 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.85 (1H, s), 9.40 (1H, d, J=19.8 Hz).

MS (ESI) m/z 529 (M+H)⁺.

【1574】実施例353

1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-メトキシエチル)-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

3-(2-メトキシエチル)-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンおよび5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例232と同様の方法により、標題化合物(142mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.26 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.15-3.55 (5H, m), 3.70-4.10 (5H, m), 4.50-4.60, 4.90-5.00, 5.05-5.10, 5.55-5.65, 5.95-6.05 (8H, each m), 7.30-7.45 (8H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 7.82 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.85-8.95 (1H, m).

595

5.5-5.65, 5.90-6.00 (2H, each m), 6.95-7.45 (4H, m), 7.83 (1H, s).

【1575】原料として用いた3-(2-メトキシエチル)-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンは以下の方法で合成した。

【1576】<1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メトキシエチルピペラジン>氷冷・アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(60% in oil) (71.1mg) のテトラヒドロフラン(3ml)懸濁液に、1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシエチルピペラジン(300mg) のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を滴下した。室温で10分間攪拌し、氷冷下、沃化メチル(1121)のテトラヒドロフラン(2ml)を溶液を滴下し、室温で6時間攪拌した。氷冷下、反応液に水、酢酸エチルを加えて分液操作後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物(248mg)を淡黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.46 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.77 (1H, br), 2.90-3.00 (2H, m), 3.80-4.30 (4H, m).

MS (FAB) m/z 345 (M+H)⁺.

【1577】<3-(2-メトキシエチル)-1-

[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(2-メトキシエチル)ピペラジン(239mg)を塩酸飽和エタノール(10ml)に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをジイソプロピルエチルアミン(480l)、ジクロロメタン(10ml)に溶解し、この反応液に氷冷下(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(250mg)を加えて、室温で14時間攪拌し、さらに(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(25.8mg)を加えて室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水及びジクロロメタンを加えて分液操作し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(3%メタノール-ジクロロメタン)に付し、標題化合物(245mg)を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.25 (9H, s), 1. 50

596

5.5-1.65 (2H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.45-3.50 (2H, m), 3.76 (2H, d, J=2.0Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=9.0Hz).

MS (FAB) m/z 560 (M+H)⁺.

【1578】実施例354

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-メトキシエチル)ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-メトキシエチル)-4-[(5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを実施例320と同様に処理することにより標題化合物を無色非晶質粉末として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3276, 2950, 2923, 2856, 1617, 1457, 1347, 1309, 1276, 1162, 1116, 954, 921, 815.

¹H NMR (CDCl₃) 2.00-2.20 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.04 (1H, s), 3.10-4.10 (14H, m), 4.50-4.60, 4.90-5.00, 5.55-5.65, 5.90-6.00 (2H, each m), 7.00 (1H, d, J=1.5Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.86 (1H, s), 9.13 (1H, br d, J=24.5Hz).

MS (ESI) m/z 543 (M+H)⁺.

【1579】実施例355

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ジメチルアミノスルホニル)エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(ジメチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて、実施例236と同様の方法により標題化合物を無色非晶質粉末として得た。

597

IR (KBr) cm^{-1} 3396, 3116, 3014, 2965, 2925, 2869, 2669, 2543, 2375, 1619, 1504, 1465, 1423, 1355, 1326, 1272, 1159, 1097, 1060, 956, 916, 809.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.102.35 (2H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 2.78 (6H, s), 2.91 (3H, s), 3.00-3.30 (6H, m), 3.40-3.80 (4H, m), 4.30-4.90, 5.30-5.50 (4H, each m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 11.30 (1H, br), 12.46 (1H, s).

MS (ESI) m/z 615 [(M+H)⁺, C¹³], 617 [(M+H)⁺, C¹³].

【1580】原料である1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(ジメチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1581】<1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(ジメチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(クロロスルホニル)エチル]ピペラジン(3.01g)及びジメチルアミン塩酸塩(718mg)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン(5.60ml)を加え、室温で37時間攪拌した。希塩酸を加え分液操作し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン→1~2%メタノール-ジクロロメタン)およびシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)に付し、標題化合物(2.04g)を黄色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.47 (18H, s), 1.55-1.70 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.86 (6H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.80-4.30 (3H, m).

MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺.

【1582】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(ジメチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(ジメチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジンを(0.97g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、塩酸飽和エタノール(50ml)を加えて、室温で

598

4.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをジイソプロピルエチルアミン(1.44ml)、ジクロロメタン(50ml)に溶解し、この反応液に氷冷下(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(805mg)を加えて、室温で13.5時間攪拌した。さらに(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニルクロリド(82.0mg)を加えて、室温で5.5時間攪拌した。水およびジクロロメタンを加え分液操作し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(3%メタノール-ジクロロメタン)に付し、標題化合物(72.7mg)を緑色非晶質固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.75-1.90 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-3.10 (6H, m), 2.87 (6H, s), 5.65-5.85 (2H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

MS (ESI) m/z 575 [(M+H)⁺, C¹³], 577 [(M+H)⁺, C¹³].

【1583】実施例356

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(メチルアミノスルホニル)エチル]-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(メチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジンおよび5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を用いて実施例236と同様の方法により、標題化合物(44.5mg, 37%)を無色非晶質粉末として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.00-2.70 (3H, m), 2.57 (3H, d, $J=4.7$ Hz), 2.80-3.20 (6H, m), 2.91 (3H, s), 3.20-3.80 (4H, m), 4.30-4.90, 5.30-5.60 (4H, each m), 6.95-7.15 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=8.9$, 1.6 Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.76 (1H, s), 11.15 (1H, br), 12.44 (1H, s).

MS (ESI) m/z 679 [(M+H+DMSO)⁺, C¹³], 681 [(M+H+DMSO)⁺, C¹³].

【1584】原料である1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-

3-[2-(メチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

【1585】<1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(メチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(クロロスルホニル)エチル]ピペラジン(3.07g)及びメチルアミン塩酸塩(625mg)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン(5.80ml)を加え、室温で65時間攪拌した。希塩酸を加え分液操作し、有機層を再度希塩酸で洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1)に付し、標題化合物(117mg)を黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (18H, s), 1.90-2.20 (3H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.78 (3H, d, J=5.1 Hz), 2.80-3.20 (4H, m), 3.80-4.30 (4H, m), 4.82 (1H, br). MS (ESI) m/z 408 (M+H)⁺.

【1586】<1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル)インドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(メチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジン>1, 4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-[2-(メチルアミノスルホニル)エチル]ピペラジン(116mg)に塩酸飽和メタノール(10ml)を加えて、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをジイソプロピルエチルアミン(180l)、ジクロロメタン(10ml)およびメタノール(1ml)に溶解し、この反応液に氷冷下(5-クロロ-1-フェニルスルホニル)インドール-2-イル)スルホニルクロリド(90.2mg)を加えて、室温で25時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体に用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(3%メタノール-ジクロロメタン→5%メタノール-ジクロロメタン)に付し、標題化合物(101mg, 64%)を黄色非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.80-2.00 (2H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.80-3.20 (6H, m), 3.67 (1H, d, J=12.5 Hz), 3.81 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.75 (1H, br), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=9.1 Hz).

MS (ESI) m/z 561 [(M+H)⁺, C¹³], 563 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1587】実施例357

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)チオカルボニル]ピペラジンは以下の方法により合成した。

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン(336mg)をジメトキシエタン(20ml)に懸濁し、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(Lawesson試薬)(866mg)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(0~10%メタノール-ジクロロメタン)および薄層クロマトグラフィー(Merck 2.0mm, 10%メタノール-ジクロロメタン)に付し、標題化合物の粗精製物(368mg)を得た。この粗精製物をジクロロメタンに溶解し、1規定塩酸エタノール(770l)を加え、一度乾固し、酢酸エチルから固化し、ろ取り、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(340mg)を黄色非晶質固体として得た。

IR (KBr) cm⁻¹ 3376, 3118, 3014, 2925, 2865, 2661, 2528, 1646, 1502, 1482, 1436, 1351, 1307, 1280, 1238, 1159, 1116, 1097, 1056, 952, 925, 809.

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.80-3.00 (5H, m), 3.16 (2H, br), 3.27 (2H, br), 3.50-3.70 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.30-4.70 (4H, m), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.8, 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.5 Hz), 11.45-11.65 (1H, m), 12.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z 480 [(M+H)⁺, C¹³], 482 [(M+H)⁺, C¹³⁷].

【1588】[試験例1]FXa阻害作用(IC₅₀値)の測定

96穴マイクロプレートに検体溶液10μl、100mMトリス・200mM塩化ナトリウム・0.2%BSA(pH7.4)緩衝液40μl、0.05U/mlヒトFXa(コスモバイオERL HFXa-1011、測定用緩衝液で溶解および希釈)10μlを分注し、750μM S2222(Chromogenix社)40mlを加え、室温で405nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を測定した。以下の式により、各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50%阻害濃度(IC₅₀)を求めた。

601

【1589】阻害率(%) = (1 - サンプルのOD ÷ コントロールのOD) × 100

【1590】(結果) 実施例32、実施例54、実施例61、実施例63、実施例99、実施例289、実施例310、実施例329、実施例349の化合物は、それぞれFXa 50%阻害濃度として、20 nM、5.0 nM、30 nM、12.5 nM、1.7 nM、2.5 nM、2.5 nM、6.3 nM、10 nMを示した。

【1591】[試験例2] トロンビン阻害作用(IC₅₀値)の測定

96穴マイクロプレートに検体溶液10 μl、100 mM トリス・200 mM 塩化ナトリウム・0.2% BSA (pH 7.4) 緩衝液40 μl、4 U/ml ヒトトロンビン (Sigma Chemical 社、測定用緩衝液で溶解および希釈) 10 μl を分注し、500 μM S 2266 (Chromogenix 社) 40 μl を加え、室温で405 nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を測定した。以下の式により各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50%阻害濃度を求めた。

【1592】阻害率(%) = (1 - サンプルのOD ÷ コントロールのOD) × 100

【1593】(結果) 実施例54の化合物のトロンビン50%阻害濃度は、1.05 μMであった。

【1594】[試験例3] 凝固時間延長作用の測定(プロトロンビン時間の測定)

血漿20 μlと検体溶液20 μlを混合し、シンプラスチン (Organon Teknika 社) 40 ml を加えて凝固時間を測定する。血漿の凝固時間を2倍に延長する検体の濃度(CT2)を求めて抗凝固作用の指標とした。

【1595】(結果) 実施例33の化合物は0.35 μMのCT2を示した。

【1596】[試験例4] 血中抗FXa活性およびプロトロンビン時間延長作用

1) 方法

検体を0.5% (w/v) メチルセルロース溶液に溶解または懸濁し、一晚絶食した8~11週齢のラット (Wistar 系雄性ラット (日本エスエルシー株式会社)) に経口投与 (10 ml/kg) した。検体投与後適宜、ハロセン麻酔下、頸静脈より1/10容3.13% (w/v) クエン酸ナトリウム加血液を採取し、採血時以外はラットを覚醒させた。また、6時間後採血の後に給餌を再開した。各血液サンプルから遠心により血漿を分離し、血中抗FXa活性およびプロトロンビン時間延長作用を測定した。

【1597】2) 測定方法

2-1) 血漿中抗FXa活性の測定

96穴プレートに血漿5 μlを分注し、100 mM トリ

602

ス・200 mM 塩化ナトリウム・0.2% BSA (pH 7.4) 緩衝液、水および0.1 U/ml ヒトファクタ

Xa 溶液 (測定用緩衝液で溶解および希釈) の8:1:2の混合物を55 μl、750 μM S-2222 40 μlを添加した。プレートミキサーで10秒間攪拌後、405 nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を室温で測定した。阻害率の算出は以下に行なった。

【1598】阻害率(%) = (1 - サンプルのOD ÷ サンプルの採血時間に対応するコントロールのODの平均値) × 100

【1599】2-2) 経口投与における凝固時間延長作用の測定 (プロトロンビン時間の測定)

血漿20 μlにシンプラスチン (Organon Teknika 社、USA) 40 μlを加え凝固時間を測定した。検体投与前のプロトロンビン時間に対する、検体投与後のプロトロンビン時間の比を凝固時間延長作用の指標とした。

【1600】3) 結果

20 実施例36の化合物は、検体30 mg/kg 経口投与1時間後に血漿中抗FXa活性68%を示し、プロトロンビン時間を延長した。

【1601】[試験例5] 組織トロンボプラスチン誘導ラットDICモデルにおける抗血栓効果試験

ラットをハロセン麻酔し、頸静脈から1/10容3.13% (w/v) クエン酸ナトリウムを用いて採血 (血小板数、抗FXa活性、TAT測定用) した後、検体を経口投与した。検体投与後の適当な時間にネプタール (50 mg/ml ペントバルビタール ナトリウム, Abbott Laboratories,) により腹腔内麻酔 (1 ml/kg) し、0.2 U/ml の組織トロンボプラスチン (Thromboplastin C plus, Dade Diagnostics of P. R. Inc.,) を2.5~3.0 ml/kg/minで1分間大腿静脈から静注し、10分後に頸静脈から採血 (血小板数、抗FXa活性測定用) し、さらに20分後に頸静脈より採血 (TAT測定用) を行なった。各血液サンプルの血小板数、血漿中抗FXa活性およびTAT濃度の測定を行った。血小板数は自動血球計算機にて測定し、血漿中抗FXa活性の測定方法は、試験例4の方法と同じである。

【1602】また、TAT (Thrombin-antithrombin=複合体) の測定は、Enzygnost R TAT micro kit (ベーリンゲル社製) を用いて行なった。

【1603】実施例36の化合物30 mg/kgを経口投与することにより、明確な血漿中抗Xa作用が認められ、血小板数の減少とTAT濃度の上昇が抑制された (組織トロンボプラスチン投与は検体投与1時間後)。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト (参考)	
A 6 1 K	31/496	A 6 1 K	31/496	4 C 0 6 3
	31/5025		31/5025	4 C 0 6 5
	31/519		31/519	4 C 0 7 1
	31/5377		31/5377	4 C 0 7 2
	31/5383		31/5383	4 C 0 8 6
	31/695		31/695	4 C 2 0 4
A 6 1 P	7/02	A 6 1 P	7/02	4 H 0 4 9
	9/00		9/00	
	9/10		9/10	
	43/00		43/00	
	1 1 1		1 1 1	
C 0 7 D	215/48	C 0 7 D	215/48	
	217/26		217/26	
	235/06		235/06	
	277/68		277/68	
	295/22		295/22	A
	307/84		307/84	
	333/68		333/68	
	417/12		417/12	
	471/04		471/04	1 0 4 Z
	1 0 4			1 1 3
	1 1 3			1 1 7 N
	1 1 7			1 4 0
	1 4 0			
	487/04		487/04	1 0 5 A
	491/048		491/048	1 0 5
	495/04		495/04	3 0 1
	498/04		498/04	3 4 3
	513/04		513/04	3 5 1
	3 0 1			
	3 4 3			
	3 5 1			
// C 0 7 F	7/18	C 0 7 F	7/18	A
(72) 発明者	鈴木 正則	(72) 発明者	長内 健	
	東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内		東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内	
(72) 発明者	吉野 利治	(72) 発明者	中本 有美	
	東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内		東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内	
(72) 発明者	永原 孝恭	(72) 発明者	望月 明慶	
	東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内		東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内	
(72) 発明者	吉川 謙次	(72) 発明者	永田 勉	
	東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内		東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内	
(72) 発明者	武藤 亮			
	東京都江戸川区北葛西 1 丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内			

F ターム(参考) 4C031 MA01
4C033 AE16 AE17 AE20
4C034 AN10
4C037 QA13
4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF03
HH04
4C063 AA01 AA03 BB09 CC07 CC34
CC62 DD06 DD15 DD25 DD34
EE01
4C065 AA05 BB04 BB09 BB11 CC01
DD02 HH01 HH09 JJ01 KK08
KK09 LL01 PP15
4C071 AA01 BB01 CC01 CC11 CC21
EE05 EE13 FF06 GG01 HH28
JJ05 JJ07 JJ08 LL01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC03 CC11
CC16 EE03 EE13 FF07 FF08
FF15 GG01 GG09 HH06 HH07
HH08 MM08
4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BB03
BC13 BC30 BC39 BC50 BC84
CB05 CB09 CB22 CB26 CB31
DA44 GA07 GA10 MA10
4C204 BB01 CB03 DB26 EB02 FB03
GB01 GB03
4H049 VN01 VP01 VQ04 VU06 VW01